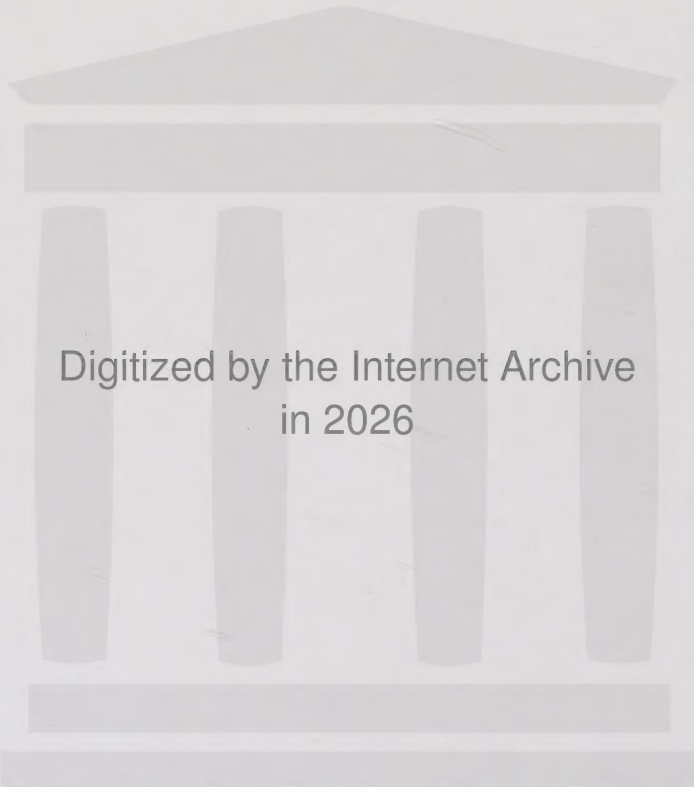


**SCHLAFPOLYGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN
BEI PATIENTEN MIT
CHRONISCHEM CLUSTER – KOPFSCHMERZ**

GÖRAN HAJAK

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554624_0092

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München

Vorstand: Professor Dr. Th. Brandt

SCHLAFFPOLYGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN

BEI PATIENTEN MIT

CHRONISCHEM CLUSTER-KOPFSCHMERZ

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Göran Hajak

aus

München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter Prof. Dr. Brandt

Mitberichterstatter Prof. Dr. Pöppel

..... Prof. Dr. ten Bruggencate

Mitbetreuung durch den Dr. Pfaffenrath

promovierten Mitarbeiter

Dekan Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung 2. Okt. 1986

INHALTSANGABE

1. Zielsetzung

2. Einleitung

- 2.1. Der Cluster-Kopfschmerz
- 2.2. Der Schlaf
 - 2.2.1. Die Schlafstadien
 - 2.2.2. Zyklischer Ablauf der Schlafphasen
- 2.3. Pathogenetische Hypothesen zum CK und ihr Zusammenhang mit dem REM-Schlaf
 - 2.3.1. Serotonin beim CK und im REM-Schlaf
 - 2.3.2. Die Bedeutung des autonomen Nervensystems beim CK und beim Schlaf
 - 2.3.2.1. Herzfrequenz und arterieller Blutdruck beim CK und in der REM-Phase
 - 2.3.2.2. Atemfunktion beim CK und in der REM-Phase

3. Patientengut und Methodik

- 3.1. Patientengut
- 3.2. Kasuistiken
- 3.3. Methodik
 - 3.3.1. Vorbereitung
 - 3.3.2. Versuchsablauf
 - 3.3.3. Messung und Auswertung

4. Ergebnisse

- 4.1. Schlafprofile und ihr Zusammenhang mit dem Attackenbeginn
- 4.2. Schlafparameter und Schlafphasenanteile
- 4.3. Die Schlafphasen und ihre Beziehung zu den CK-Attacken
- 4.4. Schlafphasenanteile und Attackenhäufigkeit pro Schlafphasen
- 4.5. Attacken bei Patienten mit primär und sekundär CCK
- 4.6. Attackeneintritt in Beziehung zu Schlafdauer und Uhrzeit
- 4.7. Attacken in der ersten und zweiten Nacht

5. Diskussion

6. Zusammenfassung

1. ZIELSETZUNG

Eine Reihe primärer Kopfschmerzsyndrome zeigt nächtliche Attacken wie z. B. die Migräne (1-7), die chronische paroxysmale Hemicranie (CPH) (8) und insbesondere der Cluster-Kopfschmerz (CK) (4,5,7,9-11). So fanden sich bei einer Untersuchung von 180 CK-Patienten in 53,3 Prozent ausschließlich oder überwiegend nachts auftretende Attacken (12). Reduziert man bei CK-Patienten die Schlafdauer oder führt einen Schlafentzug durch, nimmt die Häufigkeit und die Intensität der Attacken ab (13,14).

Die nächtlichen CK-Attacken lassen pathogenetische Zusammenhänge zwischen CK und Schlaf vermuten. Bisherige Schlafstudien beschäftigten sich allerdings vorwiegend mit der Migräne, da auch bei diesem Kopfschmerzsyndrom Attacken nicht selten nach langem und tiefem Schlaf auftreten (1,2). Ähnlich wie beim CK konnte auch eine Reduktion von Schwere und Häufigkeit der Attacken durch eine Reduktion der Tiefschlafphase erreicht werden (2,3).

Mit polygraphischen Schlafableitungen wurde bei Migränikern eine Abhängigkeit des Attackenbeginns von der REM-Phase verifiziert (4,5,6). So waren bei drei Migränikern in 20 Nächten sechs von insgesamt acht Attacken REM-gebunden und zwei traten innerhalb von neun Minuten danach auf (4,5). In einer anderen Studie an 13 Migränikern waren in 33 Nächten drei von 15 Attacken REM-gebunden, acht traten innerhalb von zehn Minuten danach und vier im Non-REM-Schlaf (NREM-Schlaf) auf (6). Cirignotta (15) konnte bei drei Migräne-Patienten in einer Nacht bei zwei von vier Attacken ein Erwachen aus der REM-Phase beobachten. Nach kurzem Tagesschlaf traten

Attacken nur auf, wenn die Schlafstadien III, IV oder REM durchlaufen wurden. Migräniker, die morgens mit einer Attacke erwachten, zeigten während des Schlafes eine Erhöhung der Summe der Schlafphasen III, IV und REM oder der Summe der Schlafphasen III und IV bei gleichzeitiger Verlängerung der Gesamtschlafdauer (7).

Erstaunlicherweise beschäftigten sich nur wenige Schlafstudien mit CK- oder CPH-Patienten: So konnte Dexter (4,5) zeigen, daß sich bei drei Patienten mit einem episodischen CK (ECK) bzw. einer Cluster-Migräne alle Attacken entweder unmittelbar aus der REM-Phase oder innerhalb von neun Minuten nach deren Ende entwickelten. Bei einer Untersuchung von Kudrow (10) an fünf Patienten mit einem ECK und einem Patienten mit einem chronischen CK (CCK) traten acht von 14 Attacken in der REM-Phase auf. Bei weiteren vier Patienten mit einem CCK waren zwei von fünf Attacken an den REM-Schlaf gebunden. 60 Prozent der Attacken und alle REM-bezogenen Attacken ereigneten sich in den letzten zwei Schlafstunden. Eine Untersuchung an zwei weiteren Patienten mit einem nicht spezifizierten CK-Typ zeigte ebenfalls eine REM-Bezogenheit der Attacken (9).

Bei einer Patientin mit einer CPH waren in vier Nächten 17 von 18 Attacken REM-gekoppelt (8). Die CPH (16), die im Gegensatz zum CK eine wesentlich höhere Attackenfrequenz (15-30 pro 24 h) jedoch eine kürzere Attackendauer (5-30 min.) aufweist und ausschließlich auf Indometacin anspricht, wurde in früheren Jahren als eine Unterform des CK angesehen, gilt heute jedoch als eigenständiges Krankheitsbild (17).

Diese schlafpolygraphischen Untersuchungen der Migräne, des CK und der CPH deuten auf einen Zusammenhang von Kopfschmerz (KS) und REM-Phase (4-6,8-10,15) sowie von KS und Tiefschlaf (7) hin. Wenn ein reproduzierbarer zeitlicher Zusammenhang zwischen bestimmten Schlafphasen und dem Beginn einer KS-Attacke bestünde, könnten auch ähnliche pathogenetische Mechanismen vorliegen. Gemeinsame Veränderungen biochemischer und physiologischer Parameter wie z.B. des Serotoninstoffwechsel (5,7,48-54,66-90), der Herzfrequenz (9,12,20,32,33,102,103,106-112) und der Atemfunktion (10,11,25,27,32,41,114-124) im REM-Schlaf und bei CK-Patienten stützen diese Vorstellung.

Der CCK ist gekennzeichnet durch fehlende Remissionsphasen. Die bisher beim CCK nachgewiesenen Störungen der autonomen Funktion und der hormonellen Regulation (13,18-20) lassen ihn für schlafpolygraphische Untersuchungen besonders interessant erscheinen. Umso erstaunlicher ist es, daß gerade beim CCK nur wenige schlafpolygraphische Studien durchgeführt wurden. Unter Berücksichtigung der biochemischen und physiologischen Gemeinsamkeiten von Schlaf und CK sollten deshalb in dieser Arbeit folgende Fragen beantwortet werden:

- Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Beginn einer nächtlichen CCK-Attacke und bestimmten Schlafphasen ?
- Begünstigt eine bestimmte Schlafphasenkonstellation das Auftreten von CCK-Attacken ?
- Liegt in Nächten mit CCK-Attacken ein gestörtes Schlafmuster vor ?

2. EINLEITUNG

2.1. DER CLUSTER-KOPFSCHMERZ (CK)

Der CK ist durch Serien von immer einseitig lokalisierten Kopfschmerzattacken gekennzeichnet. Das Schmerzmaximum liegt vorwiegend okulotemporal oder okulofrontal. Der Schmerz ist äußerst intensiv und von bohrender Qualität (21-23).

Beim ECK treten die Attacken täglich über einen Zeitraum von acht bis 12 Wochen auf, um dann abrupt in länger dauernde Phasen der Remission überzugehen (22,23).

Der primär chronische CK zeigt von Anfang an keine Remission. Die höhere Attackenfrequenz und das nur geringe Ansprechen auf eine prophylaktische Therapie unterscheiden ihn vom ECK. Der sekundär chronische CK entwickelt sich aus einem initial episodischen Anfallsmuster, wobei die sekundär chronische CK-Periode mindestens ein Jahr dauern muß mit steigender Frequenz und Therapieresistenz der Attacken (22-24). Die Attackenfrequenz beträgt durchschnittlich ein bis drei pro Tag mit einer üblichen Dauer von 30-90 Minuten.

Begleitsymptome bestehen bei 40-80 % der Patienten (12,22) in einer Lakrimation, einer Rhinorrhoe oder einer Nasenkongestion, einem partiellen Horner-Syndrom mit Ptosis und Miosis sowie einer konjunktivalen Injektion (12,21,22). Zusätzlich findet sich bei 20-70 % der Patienten eine Lärm- oder Lichtempfindlichkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie vermehrtes Schwitzen (12,22). Ein für die CK-Attacke typisches Begleitsymptom, das bei keinem anderen Kopfschmerz auftritt (21), ist das sogenannte "pacing around" mit raschem Auf- und Abgehen oder das Schaukeln des Körpers auf einer Stuhl- oder Bettkante (rocking) (22,23).

Die akute CK-Attacke wird mit Ergotamintartrat und Sauerstoff behandelt (21,25-27). Prophylaktisch werden Methysergid, Cortison und Lithium (21,28,29) verwendet. Neueren Studien zufolge sollen auch Calcium-Antagonisten wirksam sein (30).

2.2. DER SCHLAF

Phasen unterschiedlicher Schlaftiefe werden heute standardisiert durch das Elektroencephalogramm (EEG), das Elektrooculogramm (EOG) und das Elektromyogramm (EMG) voneinander abgegrenzt (31) und als Schlafstadien oder Schlafphasen bezeichnet.

2.2.1. DIE SCHLAFSTADIEN

Man unterscheidet die sechs Stadien W, I, II, III, IV und REM, wobei fließende Übergänge zwischen den einzelnen Stadien bestehen können. Das Stadium W entspricht dem entspannten Wachsein. Das Stadium I umfaßt den Zustand der Ermüdung bzw. die Einschlafphase. Der leichte Schlaf entspricht dem Stadium II, der mitteltiefe Schlaf dem Stadium III und der tiefe Schlaf dem Stadium IV. Die Schlafstadien III und IV werden unter dem Begriff des Slow-Wave-Sleep (SWS) zusammengefaßt, die Schlafphasen I-IV werden als Non-REM-Schlaf (NREM-Schlaf) bzw. orthodoxer oder synchronisierter Schlaf der REM-Phase gegenübergestellt. Das Stadium REM, der paradoxe oder desynchronisierte Schlaf ist das häufigste Traumstadium und ist durch rasche Augenbewegungen (Rapid-Eye-Movements = REMs) gekennzeichnet (31-36). Die Weckschwelle nimmt mit der Tiefe des Schlafes zu (34) und erreicht ihr Maximum im REM-Schlaf (32,37,38) (s.Abb. 1).

W	- Wach	- - - - -	
I	- Müdigkeit, Einschlafen	- - - -	
II	- Leichter Schlaf	- - - -	
III	- Mitteltiefer Schlaf	- - - -	} SWS
IV	- Tiefschlaf	- - - -	
REM	- Paradoxe Schlaf		} NREM

Abb. 1: Schlafphasen des Nachtschlafes

2.2.2. ZYKLISCHER ABLAUF DER SCHLAFPHASEN

Die einzelnen Schlafphasen werden nacheinander vom Wachzustand bis zum Stadium IV durchlaufen. Nach diesem Tiefschlafstadium beginnt der Übergang in leichtere Schlafphasen, denen meist eine REM-Phase folgt. Nach der REM-Phase kommt es entweder zu einem kurzen Aufwachen oder sofort zu einem erneuten Durchlaufen der bereits genannten Schlafstadien (33).

Während der Nacht werden die einzelnen Schlafstadien durchschnittlich zwischen drei- bis sechsmal durchlaufen, wobei alle 60-120 Minuten REM-Phasen nachweisbar sind (32-34). In der zweiten Hälfte der Nacht werden die Zyklen kürzer, in der Regel wird auch nicht mehr die Schlaftiefe der ersten Nachthälfte erreicht. Die Perioden des NREM-Schlafes werden gegen Morgen kürzer, die REM-Perioden entsprechend länger (32,33). Insgesamt erfährt die Schlaftiefe mit zunehmender Schlafdauer eine deutliche Abflachung (35,39).

2.3. PATHOGENETISCHE HYPOTHESEN ZUM CK UND IHR ZUSAMMENHANG MIT DEM REM-SCHLAF

Die bisherigen Studien scheinen auf einen Zusammenhang zwischen KS und REM-Phase (4-6,8-10,15) bzw. dem Tiefschlaf hinzudeuten (7).

Nicht wenige Patienten mit einem CK zeigen eine zirkaannuale bzw. zirkadiane Abhängigkeit ihrer CK-Episoden bzw. Attacken (40,41). Bei einem Teil der Patienten treten Attacken regelmäßig zu bestimmten Tagesphasen (21,42) oder stets zur selben Stunde (9,43) auf. Die Regelmäßigkeit dieses Attackeneintritts könnte durch REM-Phasen getriggert sein, wobei sich das zentrale Nervensystem während der tagsüber auftretenden KS-Attacken in einem dem REM-Schlaf vergleichbaren Zustand (5) befinden müßte. Das Auftreten von REM-Phasen nicht nur im Schlaf, sondern periodisch innerhalb des 24-h-Zyklus (44,45) in Intervallen von 80-90 Minuten Dauer, der "basic rest activity" (44,46), läßt dies möglich erscheinen. Das Auftreten von nächtlichen KS-Attacken auch in den Schlafphasen II-IV (4,6,8-10) deutet allerdings darauf hin, daß der REM-Phase offensichtlich nur eine Co-Funktion bei der Attackenauslösung zukommt und offensichtlich eher die gesamte Schlafzusammensetzung gestört ist. Dafür würde sprechen, daß CK-Patienten über unzureichenden Schlaf verbunden mit Tagesmüdigkeit und Konzentrationsschwäche klagen (41), auch dann wenn der Schlaf nachgeholt wurde.

Bei der Migräne soll eine Erhöhung der Summe der Schlafphasen III + IV + REM sowie des Gesamtschlafes die Wahrscheinlichkeit eines Attackeneintritts erhöhen (7). Einen ähnlichen Zusammenhang könnte man für den CK annehmen, da nach langem und tiefen Schlaf vermehrt CK-Attacken auftreten.

ten, während ein regelmäßiger Schlaf-Wachrhythmus die Attackenfrequenz reduzieren soll.

3.1. SEROTONIN BEIM CK UND IM REM-SCHLAF

Der in der Pathogenese der Migräne und des CK im Vordergrund stehende Neurotransmitter Serotonin (5 Hydroxytryptamin = 5HT) findet sich überwiegend in den serotonergen Neuronen der Raphe-Kerne des Hirnstammes (47), im Hypothalamus und peripher in den Thrombozyten. 5HT hat dementsprechend zentrale (48) und periphere (49) Effekte.

Ähnlich wie bei der Migräne ist während der Attacken eine erhöhte Konzentration von 5HT im Plasma (49,50) und ein signifikanter Abfall danach (51) festgestellt worden. Die erhöhte plasmatische 5HT-Konzentration resultiert aus einer 5HT-Freisetzung aus den Thrombozyten und aus perivaskulären Terminals im Bereich der Nuclei Raphe des Hirnstammes sowie aus einer Verminderung des 5HT-re-uptakes. Der Abfall ist das Ergebnis einer raschen 5HT-Metabolisierung bzw. Resorption in Thrombozyten und intrakranielle Gefäße (48,49,51-54). 5HT soll die Schmerzafferenzen der Gefäßwand stimulieren (55,56), worauf über axonale und trigeminovasale Reflexbögen die Freisetzung von Substance P, vasoaktivem intestinalem Polypeptid (VIP) und anderen vasodilatatorisch und schmerzauslösenden Substanzen erfolgt (56-58).

Das in den serotonergen Neuronen des Nucleus Raphe gespeicherte 5HT übernimmt im nociceptiven System die Rolle eines analgetisch wirkenden Neurotransmitters (148,51,53). Die serotonergen Fasern der Raphe-Kerne wirken inhibierend auf die sympathischen präganglionären Neurone im Hirnstamm (59)

und excitatorisch auf die enkephalinerger Neurone im Nucleus intermedio-lateralis des Rückenmarks (60). Die enkephalinerger Neurone sind Zwischenneurone und hemmen durch ihren präsynaptisch inhibitorischen Effekt die Weiterleitung von Schmerzreizen aus den primären sensorischen Neuronen zu den aufsteigenden spinothalamischen und trigeminothalamischen Bahnen (61). Unterstellt man eine zentrale Reduktion der Impulsrate der Raphe-Kerne (48) oder eine verminderte Verfügbarkeit von 5HT nach vorausgegangener Freisetzung (51), resultiert daraus eine verringerte inhibitorische Wirkung der enkephalinerger Neurone auf die schmerzleitenden Bahnen und damit ein Absinken der Schmerzschwelle (48).

Die serotonergen Neurone der Raphe-Kerne inhibieren neben der Schmerzweiterleitung die Substance P (SP) enthaltenden Neurone des Nervus trigeminus (N. trigeminus). Der SP enthaltende Nucleus trigeminalis caudalis erhält Afferenzen von cerebralen Gefäßen und aus der Peripherie über den N. ophthalmicus und N. maxillaris (55,58). Die Freisetzung von 5HT aus serotonergen Synapsen oder Thrombozyten (s.Abb. 2/A) könnte über die Stimulation der trigeminalen Schmerzafferenzen in den cerebralen Gefäßen (s.Abb. 2/B) eine Aktivierung trigeminaler SP-Neurone bewirken (55,58). Diese Aktivierung ist auch dann zu erwarten, wenn eine Störung der serotonergen Funktion der Nuclei Raphe oder übergeordneter Strukturen vorliegt (s.Abb. 2/C) und die Inhibition der SP-Neurone entsprechend abnimmt (55,58).

Der Neurotransmitter SP führt über trigeminovasale Verbindungen antidrom (s.Abb. 2/D) zu einer Freisetzung von SP in die Gefäßwand (58). SP findet sich u. a. in den freien Nervenendigungen der Gesichtshaut, den Meissnerschen Körper-

chen, den nasalen mucösen Membranen und in Drüsen. Die "bipolare" Freisetzung von SP sowohl im facialis Bereich als auch im Hirnstamm ("Janus Effekt") (62), soll teils direkt, teils indirekt über die Erregung parasympatischer Fasern die Symptomatik der CK-Attacke hervorrufen (56), wie z.B. die Rhinorrhoe, die Lakrimation, die Nasenkongestion und die konjunktivale Injektion (s.Abb. 2/E) (58). Die Mitwirkung SP's bei der Miosis wird ebenfalls diskutiert.

SP ist außerdem ein starker Vasodilatator der auf die extra- und intrakraniellen Gefäße erweiternd wirkt (58,63) wobei die Vasodilatation die Schmerzafferenzen der Gefäßwand aktiviert. Darüberhinaus aktiviert SP Makrophagen und Mastzellen mit konsekutiver Thromboxan-Synthese. SP bewirkt außerdem die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Bradykinin und Histamin aus den Mastzellen (55-58).

Zusammenfassend führt SP , teilweise verstärkt durch Histamin (64) und 5HT (56), zu einer Vasodilatation, zu einer transkapillären Exsudation von Bradykinin, Neurokinin, 5HT und Histamin (s.Abb. 2/E) und damit zu lokalen Entzündungserscheinungen mit Schmerzen (55-58,65). Diese Schmerzafferenzen werden über SP zum Nucleus trigeminalis caudalis weitergeleitet (s.Abb. 2/F). Über den Nucleus solitarius in der Medulla oblongata sowie dessen Verbindungen zum Nucleus salivatorius (s.Abb. 2/G) werden die postganglionären, parasympathischen Fasern des N. petrosus major des VII. Hirnnerven aktiviert (s.Abb 2/H). Die Stimulation des N. petrosus major erfolgt gleichzeitig über Verbindungen des N. maxillaris mit dem Ganglion pterygopalatinum (s.Abb. 2/I). Durch die Ausschüttung von VIP über parasympathische Fasern kommt es zu einer Vasodilatation, zur Lakrimation und zur

Rhinorrhoe (s. Abb. 2/J). Darüberhinaus beeinflussen Verbindungen des Nucleus solitarius zum Nucleus dorsalis des X. Hirnnervs sowie zum Atemzentrum im Hirnstamm die Herz- und Atemfunktion (56-58).

Insgesamt handelt es sich bei der hier dargestellten Pathogenese um eine Hypothese, die aus einer Summe von Einzelbefunden erstellt wurde und nicht eine experimentell gesicherte Basis für weitere Untersuchungen bilden kann.

Serotonerge Systeme sind u. a. an der Steuerung der REM-Phase beteiligt (66-68). So konnten nach stereotaktischer Zerstörung der Nuclei Raphe REM-Phasen nicht mehr nachgewiesen werden (69,70). Die Erhöhung der zentralen 5HT-Konzentration durch 5HT-Präkursoren (71-77), 5HT-re-uptake-Blocker (78-80) bzw. 5HT-Metabolisierungsblocker (66) bewirkt eine Zunahme bzw. einen rascheren Eintritt von REM-Phasen. Eine Erniedrigung der zentralen 5HT-Konzentration durch Syntheseblocker (75), 5HT-Freisetzungsblocker (81-85) oder andere 5HT-Antagonisten (86) reduziert die Dauer und Häufigkeit der REM-Phasen oder verlängert den Zeitraum bis zu deren Auftreten.

Ein Abfall des thrombozytären 5HT zu Beginn der REM-Phase (5), ein starkes Schwanken der thrombozytären 5HT-Konzentration in der REM-Phase (7) und eine REM-Phasenzunahme nach Freisetzung von zentralem 5HT durch Reserpin (87-90) könnte dafür sprechen, daß während der REM-Phase eine Freisetzungsreaktion mit einer Abnahme der 5HT-Konzentration in den Nuclei Raphe und einer Verringerung der Aktivität der Neurone (68,69,91) stattfindet, und in Verbindung mit dem Absinken der Schmerzschwelle CK-Attacken triggert.

2.3.2. DIE BEDEUTUNG DES AUTONOMEN NERVENSYSTEMS BEIM CK UND BEIM SCHLAF

Die Begleitsymptome des CK wie das partielle Horner-Syndrom (12,92,93) und die konjunktivale Injektion (12,24,94) deuten auf eine Beteiligung des sympathischen Nervensystems im Sinne eines erniedrigten Sympathikotonus hin (20,94,95), die Lakrimation (12,94,96,97), die Rhinorrhöe (12,96,97) und die Nasenkongestion (12,96) spiegeln eine erhöhte parasym-

thische Aktivität wider (94). Das verstärkte Schwitzen der zur Schmerzseite ipsilateralen Gesichtshälfte (12,98,99) resultiert aus einer sympathischen Aktivierung und wird als Supersensitivitätsphänomen (denervation supersensitivity) nach partieller präganglionärer oder zentraler Läsion der die Schweißdrüsen innervierenden sympathischen Fasern gedeutet (20,100). Das vermehrte Schwitzen, die verminderte Salivation (97) und die verstärkte Ausschüttung von Noradrenalin (101) in der Attacke kann als vergleichsweise diskrete kompensatorische sympathische Aktivitätserhöhung auf dem Boden der generellen Erhöhung des Parasympathikotonus bzw. Erniedrigung des Sympathikotonus interpretiert werden. Diese Imbalanz des vegetativen Systems (102,103) im Sinne einer funktionellen Asymmetrie autonomer Funktionen (41,94,104) und dem Absinken der Schmerzschwelle (105) soll hypothalamischen Ursprungs sein (94,105).

2.3.2.1. HERZFREQUENZ UND ARTERIELLER BLUTDRUCK BEIM CK UND IN DER REM-PHASE

Wenn REM-Phasen eine Triggerfunktion für CK-Attacken besitzen, müßten die Störungen autonomer Parameter im Schlaf, besonders in der REM-Phase, denen von CK-Attacken ähneln. Darauf soll im folgenden eingegangen werden.

Während der Schmerzphase der CK-Attacke (103,106,107) tritt eine Bradykardie auf (9,12,102,103,108), begleitet von Schwankungen der Herzfrequenz (103,106,107,109) und EKG-Veränderungen (9,102,107). Diese Phänomene spiegeln die bereits genannte Instabilität des autonomen Nervensystems sowie die parasympathische Tonuserhöhung wider (20,106,107,

109). Der Bradykardie geht eine initiale Erhöhung der Herzfrequenz voraus (106,107), was für eine gemeinsame Aktivierung des Sympathikus und des Parasympathikus spricht, wobei zu Beginn der Attacke der Sympathikotonus zu überwiegen scheint.

Öblicherweise sinkt die Herzfrequenz nach dem Einschlafen ab (32,33) und steigt nach etwa sieben Stunden Schlaf wieder an (32). In den REM-Phasen kommt es zu einer periodischen Erhöhung der Herzfrequenz (32,110-112), die von phasisch fluktuierenden Tachy- und Bradykardien überlagert wird (32).

Die Herzfrequenz wird u. a. zentral durch das autonome Nervensystem gesteuert (32,33). Eine Störung dieses Steuerungssystems mit einem konsekutivem Regulationsdefizit könnte sowohl die Ursache der Herzfrequenzschwankungen als auch des erhöhten Sympathikotonus in der REM-Phase und in der Frühphase des CK sein. Die ganz ähnlichen Veränderungen der Pulsfrequenz in der Frühphase des CK und in der REM-Phase lassen es vorstellbar erscheinen, daß die REM-Phase einen günstigen Zeitpunkt für die Auslösung einer CK-Attacke darstellt.

Die Blutdruckerhöhungen in der CK-Attacke (102,103,106,109) und in der REM-Phase (110,113) sind hingegen wohl eher Folge einer unspezifischen Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch den Schmerz während der CK-Attacke (20,102,103) und/oder die Bradykardie (103) und nicht einem gemeinsamen Pathomechanismus zuzuordnen.

2.3.2.2. ATEMFUNKTION BEIM CK UND IN DER REM-PHASE

Die erfolgreiche symptomatische Therapie der CK-Attacke durch Sauerstoff-Inhalation (25,27) führte zu der Überlegung, daß beim CK eine Störung der Respiration mit konsekutiver Hypoxämie vorliegen könnte (10,41), wobei eine Fehlsteuerung peripherer Chemorezeptoren wie z.B. des Glomus caroticum durch autonome Zentren angenommen wird.

Das Glomus caroticum ist ein Chemorezeptor in der Carotis-Gabel, der auf einen Abfall des Sauerstoffpartialdrucks, einen Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks, eine steigende Wasserstoffionenkonzentration und eine Reduktion des Blutflusses mit einer Aktivitätszunahme reagiert.

Die hypothetisch beim CK diskutierte hypothalamische Störung (s.Abb. 3/A) mit einer Erhöhung des Parasympthikotonus und einer Verminderung des Sympathikotonus führt zu einer Vasodilatation (s.Abb. 3/B) mit vermehrtem Blutfluß am Glomus caroticum und konsekutiver Abnahme der glomerulären Impulsfrequenz (s.Abb. 3/C). Die Impulsweiterleitung erfolgt durch Sinusnervenaxone über Verbindungen des IX. Hirnnervs zum Nucleus solitarius (s.Abb. 3/D) und weiter zu den respiratorischen Zentren (s.Abb. 3/E). Es resultiert eine Hypoventilation mit konsekutiver Hypoxämie (s.Abb.3/F). Darüber hinaus kann eine Hypoxämie durch exogene Faktoren entstehen wie z.B. Aufenthalt in großen Höhen oder die Gabe von Vasodilantien bzw. durch endogene Faktoren wie z. B. eine Bradykardie oder eine obstruktiv oder direkt hypothalamisch ausgelöste Hypoventilation (s.Abb.3 G). Übersteigt die Hypoxämie die Reizschwelle des Glomus caroticum, kommt es zu einer überschießenden Reaktion im Sinne eines Supersensitivitäts-Phänomens. Die Impulsweiterleitung zum Nucleus soli-

tarius (s. Abb. 3/D) führt über dessen Verbindungen (s. auch Abb. 2) zu den bekannten CK-Symptomen (s. Abb. 3/H). Die Erregung des X. Hirnnervs und sympathischer Fasern über den Nucleus solitarius soll die phasischen Fluktuationen der Herzaktivität mit Tachy- und Bradykardien bewirken. Durch die Rückkoppelung der Efferenzen des Nucleus solitarius zu den respiratorischen Zentren (s. Abb. 3/E), und deren Stimulation, kommt es zu einer Hyperventilation und Kompensierung der Hypoxämie.

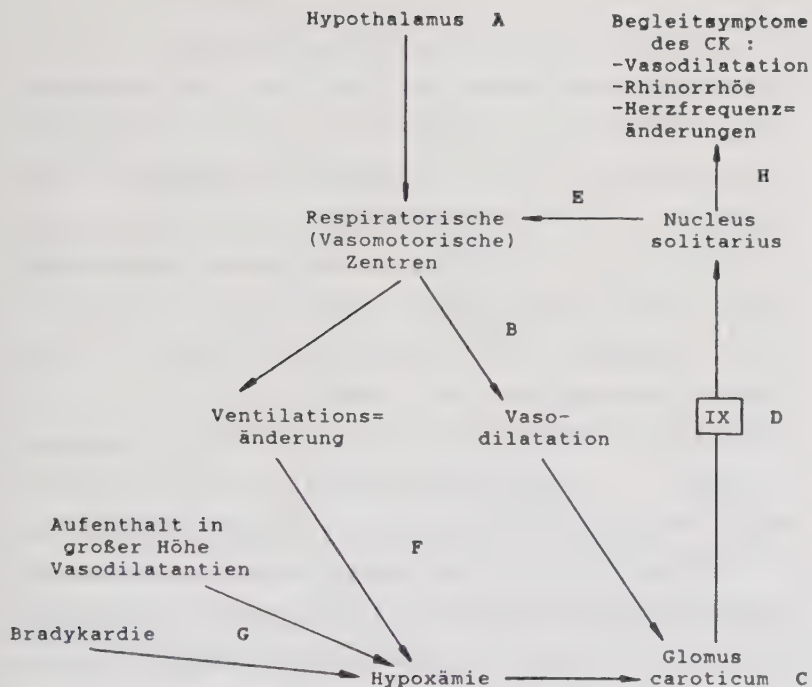


Abb. 3 : Respiratorische Störungen beim CK

IX = N.glossopharyngeus

Eine hypothalamische Störung (A) verursacht eine Vasodilatation (B) mit vermehrtem Blutfluß und einer Abnahme der Impulsfrequenz des Glomus caroticum (C). Über einen Reflexbogen (D) zu den respiratorischen Zentren (E) entsteht eine Hypoventilation mit konsekutiver Hypoxämie (F). Exogene und endogene Faktoren können diese Hypoxämie verstärken (G). Nach Überschreiten der glomerulären Reizschwelle durch den Sauerstoffmangel führt die überschießende Reaktion des Glomus caroticum (C) über den Nucleus solitarius (D) zur CK-Symptomatik, wie Vasodilatation, Lakrimation und Rhinorrhöe (H) und über respiratorische Zentren (E) zu einer Hyperventilation mit Kompensation der Hypoxämie. Modifiziert nach Kudrow, 1983 (41).

Im Schlaf verändert sich die Atemfrequenz synchron zur Pulsfrequenz und zeigt im REM-Schlaf einen Anstieg, der von lang dauernden phasischen Fluktuationen mit Tachy- und Bradypnoen überlagert sein kann (32). Besonders in der REM-Phase wird eine Reduktion der Atemfrequenz oder sogar ein Sistieren der Atmung beobachtet (114-117). Diese REM-Phasen gesteuerten Hypo- und Apnoen sollen zum Teil direkt zentralen Ursprungs (118), zum Teil obstruktiv bedingt sein oder aus einer verminderten Tätigkeit der Atemmuskulatur resultieren (117,119-122). Die Folge dieser Respirationsstörungen in der REM-Phase sind Hypoxämien mit einer deutlichen Abnahme der Sauerstoffsättigung (116,117,120), was bei CK-Patienten Attacken triggern soll (41).

Apnoen sind gewöhnlich gefolgt von kurzen Aufwachvorgängen, bei denen es zu einer Tonuserhöhung der Muskulatur der oberen Luftwege kommt und damit zu einer Wiederherstellung des Luftflusses (114,123,124). Dieser respiratorisch bedingt "arousal" könnte den Patienten mit einer CK-Attacke erwachen lassen. Es muß aber kritisch angemerkt werden, daß sich unabhängig davon bereits in der Phase der Apnoe-Entwicklung eine Anhebung der Weckschwelle für respiratorische Reize findet (116,124).

Apnoen und eine Erniedrigung der Sauerstoffsättigung des Blutes wurden gehäuft in der REM-Phase und vorzugsweise bei Attacken im Rahmen eines ECK gefunden (10,11). Bei induzierten Attacken ist hingegen kein Abfall der Respirationsrate zu beobachten (103,109), da hier offensichtlich der additive Effekt der Apnoen bei der Attackenauslösung fehlen kann.

3. PATIENTENGUT UND METHODIK

3.1. PATIENTENGUT

Zwischen 1980 und 1984 wurde bei insgesamt 23 Patienten der KS-Ambulanz der Neurologischen Poliklinik des Klinikums Großhadern die Diagnose eines CCK gestellt. Die Diagnosestellung erfolgte nach den Kriterien der World Federation of Neurology (125) und denen von Ekbom (24). Das Durchschnittsalter betrug 52,8 Jahre (27-81 Jahre). Es handelte sich um neun Frauen mit einem Durchschnittsalter von 60,5 Jahren (32-81 Jahre) und um 14 Männer mit einem Durchschnittsalter von 47,7 Jahren (27-67 Jahre). Neun CCK-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 58,8 Jahre (27-81 Jahre) erklärten sich zur Teilnahme an der Untersuchung bereit: fünf Frauen mit einem Durchschnittsalter von 69,2 Jahre (37-81 Jahre) und vier Männer mit einem Durchschnittsalter von 45,7 Jahre (27-59 Jahre) (s.Tab. 1). Die Probanden wiesen eine atypische Geschlechtsverteilung auf: mehr als die Hälfte der Patienten waren Frauen, deren Alter insgesamt über dem Durchschnitt der Gesamtzahl der Patienten lag.

Tab. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der CCK-Patienten der Kopfschmerzambulanz Großhadern in den Jahren 1980 - 1984 und der in dieser Arbeit untersuchten Patienten

Gesamtzahl der Patienten mit einem CCK der KS-Ambulanz Großhadern		Schlafpolygraphisch untersuchte Patienten mit einem CCK	
Geschlecht	Alter in Jahren	Geschlecht	Alter in Jahren
9 ♀	$\bar{X} = 60,5$ (32-81)	5 ♀	$\bar{X} = 69,2$ (37-81)
14 ♂	$\bar{X} = 47,7$ (27-67)	4 ♂	$\bar{X} = 45,7$ (27-59)
Σ 23	$\bar{X} = 52,8$ (27-81)	Σ 9	$\bar{X} = 58,8$ (27-81)

Die für die korrekte Durchführung der Untersuchung erforderlichen Ausschlusskriterien, wie ein cerebrales Anfallsleiden, EEG-Veränderungen im kopfschmerzfreien Intervall und die Einnahme von Medikamenten, die das Schlafverhalten beeinflussen (28,86,126) trafen bei keinem Patienten zu.

Die untersuchten Patienten litten seit mindestens zwei Jahren an einem CCK mit regelmäßigen nächtlichen Attacken, sechs davon an einem primär CCK, drei an einem sekundär CCK. Acht Patienten zeigten entweder eine deutliche Reduktion der Attackenfrequenz oder sogar eine Remission der KS unter einer Lithiumprophylaxe und sprachen auf die Sauerstoff-Inhalation zur Attackencouperung an.

Eine Übersicht über das Patientengut der Untersuchung gibt Tab.2.

Tab. 2: Charakteristik der schlafpolygraphisch untersuchten Patienten

Pat. Nr.	Geschl.	Alter in Jahren	Dauer des CK in Jahren	CCK-Typ	Therapie vor der Untersuchung	Vom CK betroff. Seite	Ansprechen auf Sauerstoff in der Attacke
1	f	37	6	SEK	Lithium	Links	+
2		71	30	PRIM	Ergotamin	Rechts	+
3		77	3	PRIM	Lithium	Links	+
4		80	7	PRIM	Lithium	Links	+
5		81	13	SEK	-	Links	-
6		28	17	PRIM	Lithium	Rechts/ Links	+
7	m	52	17	SEK	Lithium	Rechts	+
8		59	5	PRIM	Lithium	Rechts	+
9		45	3	PRIM	Lithium	Rechts	+

Diese neun Fälle sollen im folgenden kasuistisch dargestellt werden.

3.2. KASUISTIKEN

Fall 1: A.P., 45 Jahre, weiblich

Die Patientin leidet seit fünf Jahren täglich an linksseitig frontoorbital lokalisierten KS-Attacken tagsüber und auch zwei- bis dreimal pro Woche nachts, immer zur selben Uhrzeit, mit einer durchschnittlichen Dauer von eineinhalb bis zwei Stunden. Die Begleitsymptomatik besteht in linksseitiger Ptosis, Miosis, Lidschwellung, geringer Lakrimations, Rhinorrhöe und konjunktivaler Injektion. Unter Lithium besteht Beschwerdefreiheit.

Fall 2: T.R., 71 Jahre, weiblich

Seit Jahren treten täglich rechtsseitige bohrende periorbitale KS-Attacken auf, seit einem halben Jahr immer nur nachts über eineinhalb bis zwei Stunden, begleitet von homolateraler Ptosis, Lidschwellung und Lakrimation. Die Therapie mit Ergotamin-Suppositorien ein bis zwei Stunden vor Attackenbeginn gewährleistet Beschwerdefreiheit.

Fall 3: M.N., 77 Jahre, weiblich

Die Patientin leidet seit zwei Jahren täglich an akut auftretenden linksseitigen KS-Attacken mit Schmerzmaximum periorbital und Ausstrahlung in den Bereich des Kieferwinkels. Die Attacken treten mehrmals sowohl tags als auch nachts auf, begleitet von linksseitiger konjunktivaler Injektion, Lakrimation, Ptosis, Miosis, geringer Obelkeit und erheblicher motorischer Unruhe. Lithium vermindert die Schmerzintensität und Attackenfrequenz, die zusätzliche

Sauerstoff-Inhalation erbringt Beschwerdefreiheit.

Fall 4: E.S., 79 Jahre, weiblich

Seit sechs Jahren bestehen akut einsetzende, tägliche, nachts und tagsüber auftretende KS mit einer Dauer bis maximal drei Stunden. Die KS sind links supraorbital lokalisiert, von bohrendem Charakter und meist ohne Augen- und Nasensymptome. Eine Lithiumprophylaxe und Ergotamin als Spray zur Anfallscouperung führt zu weitgehender Beschwerdefreiheit.

Fall 5: A.E., 81 Jahre, weiblich

Die Patientin leidet seit 12 Jahren unter zweimal täglich akut einsetzenden, bohrenden KS im linken Stirn- und Schläfenbereich, sowohl tagsüber als auch nachts, mit einer Dauer von einer Stunde, begleitet von einer Ptosis und Rhinorrhöe links und Umherlaufen während der Attacke. Unter Lithium und Ergotamin tritt keine vollständige Remission ein.

Fall 6: F.D., 28 Jahre, männlich

Seit dem 12. Lebensjahr treten KS-Attacken anfangs wöchentlich, später täglich zwei- bis viermal pro 24 Stunden mit bis zu einer Stunde Dauer sowohl tagsüber als auch nachts auf. Die Schmerzen mit vernichtendem bohrendem Charakter sind links frontoorbital lokalisiert, strahlen in den Occipitalbereich aus, mit gelegentlicher Lateralisation nach rechts. Als Begleitsymptomatik zeigt sich eine Ptosis, eine Miosis und eine starke motorische Unruhe sowie gelegentlich eine konjunktivale Injektion, eine Lidschwellung, eine Rhi-

norrhöe und eine Lakrimation homolateral zum KS, begleitet von Lärm- und Lichtempfindlichkeit und geringer Übelkeit. Die prophylaktische Therapie mit Lithium sowie Ergotamin und Sauerstoff zur Attackencouplierung führt bei dem Patienten zu einer Reduktion der Attackenfrequenz.

Fall 7: J.S., 52 Jahre, männlich

Seit 16 Jahren bestehen rechtsseitige periorbitale und temporale KS-Attacken, die täglich mit nächtlicher Betonung und Frequenzzunahme im Frühjahr und Herbst auftreten. Sie dauern bis maximal zwei Stunden und gehen einher mit rechtsseitiger Ptosis, Schwellungsgefühl der rechten Stirn, prominenter Temporalarterie, Rhinorrhöe, Hyperalgesie der Gesichtshälfte, Lakrimation, Nasenkongestion, starkem Schwitzen im Gesicht und motorischer Unruhe. Lithium sowie zusätzliche Attackencouplierung mit Ergotamin und Sauerstoff führt zu einer Schmerzlinderung.

Fall 8: W.S., 59 Jahre, männlich

Der Patient leidet seit vier Jahren drei- bis viermal pro 24 Stunden an akut einsetzenden KS-Attacken mit rechtsseitiger frontoorbitaler Lokalisation und einer Dauer von maximal drei Stunden mit einer abendlichen und nächtlichen Betonung. Als Begleitsymptomatik tritt ipsilateral eine Ptosis und Miosis sowie manchmal eine konjunktivale Injektion, Lakrimation, und Nasenkongestion auf. Die Therapie mit Lithium war trotz Wirksamkeit vom Patienten wegen Nebenwirkungen abgebrochen worden.

Fall 9: P.B., 45 Jahre, männlich

Seit drei Jahren treten täglich zwei- bis viermal pro Tag und zusätzlich zwei- bis dreimal pro Woche nachts akute KS-Attacken auf. Sie sind supraorbital lokalisiert und begleitet von rechtsseitiger Lakrimation, Ptosis und Miosis. Unter Lithiumtherapie und zusätzlicher Ergotamineinnahme in der Attacke besteht weitgehend Beschwerdefreiheit.

3.3. METHODIK

3.3.1. VORBEREITUNG

Die Patienten wurden in einem persönlichen Gespräch über Zweck und Ablauf der Studie sowie über technische Einzelheiten unterrichtet und gaben ihr Einverständnis gemäß KMS Nr. V 101 863 und IA 8-5/112 614.

Da fast alle Medikamente, die in der Prophylaxe und in der Attackencoupiierung des CK eingesetzt werden, das Schlafverhalten beeinflussen können (28,86,126) wurde eine Woche vor Beginn der Studie jegliche KS-Medikation abgesetzt. Lithium beeinflusst z. B. bei einem therapeutischen Spiegel von 0,4-1,0 mEq/l das Schlafverhalten (127-129), ein Effekt der bei Dosen zwischen 0,33-0,49 mEq/l entfällt (130). Ein Spiegel unter 0,4 mEq/l wird nach einer Auswaschphase von einer Woche erreicht. In dieser Zeit coupierten die Patienten die Attacken mit Sauerstoff. Jeder Patient erhielt deshalb ein Sauerstoffgerät für den häuslichen Gebrauch. Die Patienten waren angehalten, am Tag der Untersuchung Koffein- und Alkoholkarenz zu wahren.

3.3.2. VERSUCHSABLAUF

Die Messungen erfolgten im Schlaflabor der Nervenklinik der Universität München in schallgeschützten Einzelzimmern mit individueller Verdunkelung und Temperierung. Die Patienten wurden visuell über Monitore und akustisch über Mikrophone überwacht. Jeder Patient traf an zwei aufeinanderfolgenden Nächten spätestens um 20 Uhr im Schlaflabor ein und verließ dieses frühestens um sieben Uhr. Nach Anbringen der Meßelektroden konnte er sich frei auf der Station bewegen.

Das Zubettgehen und damit der Beginn der Aufzeichnungen erfolgte zu der für den Patienten gewohnten Zeit, spätestens jedoch um 23.30 Uhr. Als früheste Aufstehzeit wurde sechs Uhr festgelegt. Die Einhaltung einer Kernbettzeit soll einen optimalen Erholungsschlaf ermöglichen, wobei die Gesamtschlafdauer nicht mehr als neun Stunden und nicht weniger als sieben Stunden betragen darf und die Schlafzeit zwischen 23 Uhr und sechs Uhr liegen soll (32). Die Standardisierung der Kernbettzeiten ermöglicht darüberhinaus den Vergleich der Schlafkurven verschiedener Patienten.

3.3.3. MESSUNG UND AUSWERTUNG

Der Ablauf der Versuchsnächte wurde vom Untersucher überwacht und protokolliert. Erwachte ein Patient mit KS, gab er dies durch Bedienung eines Lichtknopfes an. Es erfolgte die Sauerstoffgabe zur Attackencouplierung und danach eine standardisierte Symptombesobachtung und Befragung des Patienten. Aufgezeichnet wurden ein Elektroencephalogramm (EEG), ein Elektroofokulogramm (EOG) und ein Elektromyogramm (EMG). Die Elektroden wurden standardisiert nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (32) plazierte:

eine EEG-Elektrode lag auf dem rechten Os parietale über der Spitze der Ohrmuschel, drei Zentimeter lateral der Medianlinie des Schädels und wurde gegen eine Elektrode am linken Mastoid geschaltet. Zwei Elektroden in den lateralen Augeneinkeln übermittelten die Impulse des EOG. Zwei EMG-Elektroden am Mundboden zeigten die Muskelaktivität an. Zwei Elektroden an der Stirn dienten als Masseanschluß (s. Abb. 4).

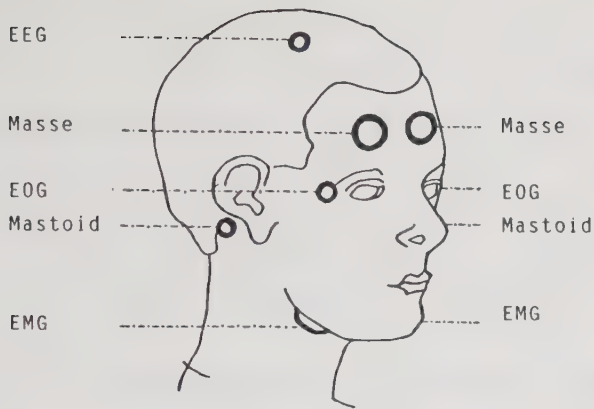


Abb. 4: Elektrodenlokalisation zur Ableitung von EEG, EOG und EMG

Die abgeleiteten Impulse wurden über einen mobilen Sender drahtlos auf einen außerhalb des Schlafraumes stehenden Empfänger übertragen. Die Aufzeichnung der polygraphischen Daten erfolgte mit einer Schreibgeschwindigkeit von 10 mm/sec. Eingesetzt wurden ein Sender und Empfänger vom "Intrinsic-Typ 9M4" sowie vom "Typ 8F8" sowie ein "Schwarzer"-8-Kanal-Schreiber.

Die Daten jedes Patienten wurden über vier Kanäle aufgezeichnet:

- Kanal 1 = EEG
- Kanal 2 = EOG - re Auge
- Kanal 3 = EOG - li Auge
- Kanal 4 = EMG

Die Auswertung der Schlafstadien wurde manuell nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (31) durchgeführt, die EEG-Schlafvariablen wurden mit Hilfe eines EDV-Systems nach den Kriterien von Karacan et al. (131) berechnet.

Zur Beschreibung des Schlafablaufes und zur Kennzeichnung bestimmter Schlafcharakteristika dienen Schlafparameter, die aus den Schlafpolygraphien berechnet werden und durch den Vergleich mit Normalwerten die Beschreibung von Schlafstörungen ermöglichen (39). Die Schlafparameter sind altersabhängig (23,33,39), so daß Vergleiche der Patienten nur gegenüber den Normwerten der entsprechenden Altersgruppe erfolgen können, wobei für Patienten über 80 Jahren die Normwerte der Gruppe der 70-80jährigen verwendet wurden.

Folgende Schlafparameter wurden berechnet:

- Gesamtzeit im Bett (Time In Bed = TIB)

Zeitdauer, in der der Patient das Licht ausschaltet bis zum Moment des Aufstehens und der Beendigung der EEG-Ableitung.

- Gesamte Schlafperiode (Sleep Period Time = SPT)

Gesamtzeit im Bett abzüglich der Einschlafzeit (Beginn Stadium II) und der Wachzeit vor dem Aufstehen.

- Echte Schlafzeit (Total Sleep Time = TST)

Die gesamte Schlafperiode abzüglich der nächtlichen Wachzustände nach dem Einschlafen. Die TST spiegelt den Erholungswert des Schlafes wider und sollte altersabhängig mindestens sieben Stunden betragen und neun Stunden nicht überschreiten (111).

- Schlaffeffizienz (SE)

Die SE ergibt sich aus $SE = TST / TIB$ und ist ebenfalls ein Maß für den Erholungswert des Schlafes.

- Latenz, Stadium Schlaf (Schlaflatenz = SL)

Dauer bis zum Beginn des Schlafstadiums II nach Beginn der Aufzeichnung.

- Gesamtzahl der Stadienwechsel (STZ) und Gesamtzahl der Aufwachvorgänge (AWV)

Diese Parameter geben Hinweise auf Schlafstörungen.

- Dauer und Latenz der Schlafstadien

Ein normaler Schlaf ist durch eine bestimmte Dauer jeder Schlafphase gekennzeichnet, wobei die Latenz der Schlafstadien die Dauer bis zum Auftreten einer bestimmten Schlafphase beschreibt. Der subjektive Erholungswert des Schlafes ist nur bei regulären Schlafphasenanteilen gewährleistet (111).

- Zahl der REM-Phasen (REMs) und ihre durchschnittliche Dauer (ØREL)

Diese Daten ergänzen die Beschreibung des REM-Schlafes.

4. ERGEBNISSE

Die neun CK-Patienten verbrachten insgesamt 17 Nächte im Schlaflabor. In 12 der 17 Nächte traten bei acht der neun Patienten CK-Anfällen auf. Der Patient Nr.9 blieb ohne Anfälle, weshalb auf die Auswertung seines Schlafprofils verzichtet wurde.

Die Schmerzen der Patienten waren vorwiegend oculofrontal bis temporal lokalisiert, in der Intensität mäßig bis unerträglich und von bohrendem oder stechendem Charakter. Mit Ausnahme der Patientin Nr. 5 führte die Sauerstofftherapie zur Rückbildung der Symptome. Die Sauerstoffgabe über 48 Minuten bei der zweiten Attacke des Patienten Nr. 7 ist als Therapieversager zu werten.

Tab. 3 zeigt die Begleitsymptome die bei den nächtlichen Anfällen beobachtet wurden. Alle Patienten wiesen eine CK-typische Begleitsymptomatik auf, wie die Ptosis, Miosis, Larmation und Rhinorrhoe sowie eine deutliche Bewegungsunruhe.

Tab. 3: Begleitsymptome der nächtlichen Anfälle

Patient Nr./	1	2	3	4	5	6	7	8
Nacht	A	A	A B	A B	A B	A B	A B	A
Larmation	+	+	+	-	-	-	+	-
Rhinorrhoe	+	-	-	-	+	+	-	-
Nasenkongestion	-	-	-	-	-	-	+	-
konj. Injektion	-	-	-	+	+	-	-	-
Ptosis	-	+	+	+	+	+	+	+
Miosis	+	-	+	-	-	+	-	+
Beweg.-Unruhe	+	-	+	-	+	+	+	-
Obelkeit	-	-	+	-	-	-	-	-
Aufstoßen	-	-	+	-	-	-	-	-
Schwitzen	-	-	-	-	-	-	+	-
Schwellungsgeföhl	-	-	-	-	-	-	+	-
periorbital							+	

A = Nacht 1

B = Nacht 2

Tab. 4 beschreibt die Schmerzcharakteristika und den Erfolg der Sauerstoffgabe.

Tab. 4: Schmerzlokalisation, -intensität und -qualität sowie Anwendungsdauer und Erfolg der Sauerstofftherapie

Patient Nr.	Seite	Schmerz:			O ₂ -Therapie:	
		punktum max.	Intensität	Charakter	Dauer in Min. pro Attacke	Erfolg
1 - A	Links	Supraorbital Oculotemporal	Stark	Bohrend	11	++
2 - A	Rechts	Fronto- temporal	Stark	Stechend	13	+
3 - A	Links	Oculofrontal	Mäßig bis	Stechend	16, -	+
		-temporal	Stark	Bohrend	11, 10	
- B	Links	Oculofrontal	Mäßig bis	Stechend	7, 7, 13,	++
		-temporal	Stark	Bohrend	7, 5	
4 - A	Links	Supraorbital	Mäßig bis	Bohrend	15	++
		-temporal	Stark			
- B	Links	Supraorbital	Mäßig bis	Bohrend	16, 22	++
		-temporal	Stark			
5 - A	Links	Fronto- temporal	Unerträglich	Bohrend	25	-
- B	Links	Oculofrontal	Stark	Bohrend	-	-
6 - A	Rechts	Supraorbital	Mäßig bis	Bohrend	28, 15, 12	++
			Stark			
7 - A	Rechts	Oculofrontal	Unerträglich	Bohrend	15, 48, 25	+-
- B	Rechts	Oculofrontal	Mäßig bis	Bohrend	6	++
			Stark			
8 - A	Rechts	Oculofrontal	Mäßig bis	Bohrend	-, 7	++
			Stark			

++ = Remission + = Besserung - = Kein Erfolg
A = Nacht 1 B = Nacht 2

4.1. SCHLAFPROFILE UND IHR ZUSAMMENHANG MIT DEM ATTACKENBEGINN

In den 12 KS-Nächten wurden insgesamt 5.961 Minuten (99 Stunden, 21 Minuten) schlafpolygraphisch gemessen, die in den folgenden 12 Schlafprofilen dargestellt werden.

Fall Nr. 1:

Die Patientin erwachte mit einer CK-Attacke aus der Schlafphase II (s.Abb. 5). In der zweiten Nacht traten keine Attacken auf.

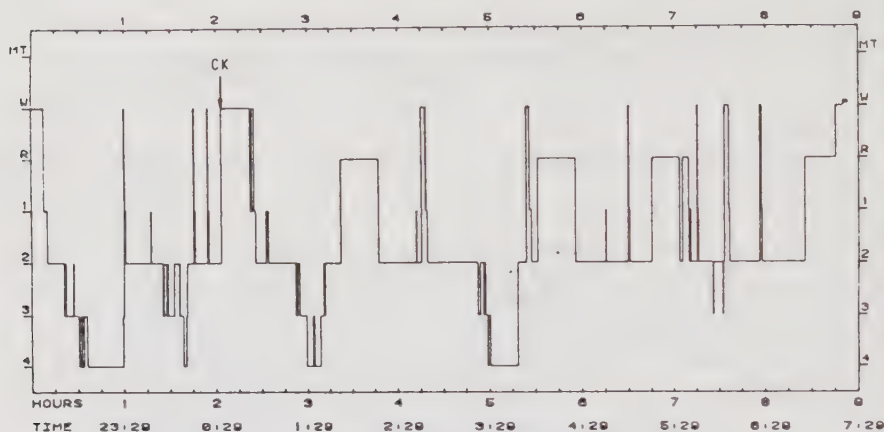


Abb. 5: Schlafprofil Patient Nr. 1

Fall Nr. 2:

Die Patientin erwachte mit einer CK-Attacke aus der REM-Phase (s.Abb. 6). Die zweite Nacht war attackenfrei.

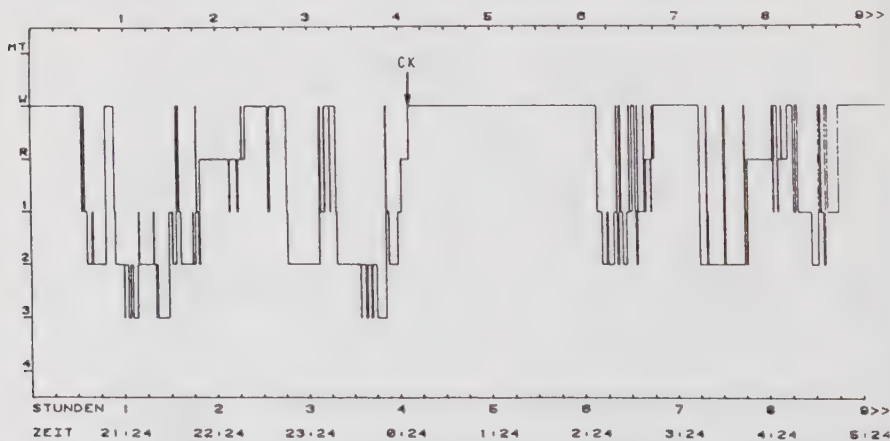


Abb. 6: Schlafprofil Patient Nr. 2

Fall Nr. 3:

Die Patientin erlitt in zwei gemessenen Nächten zu unterschiedlichen Zeitpunkten insgesamt neun CK-Attacken: in der ersten Nacht eine Attacke in der Wachphase, zwei in der Schlafphase I und eine in der Schlafphase II s. (Abb. 7 a), in der zweiten Nacht zwei in der Wachphase, zwei in der Schlafphase I und eine in der Schlafphase II (s. Abb. 7 b).

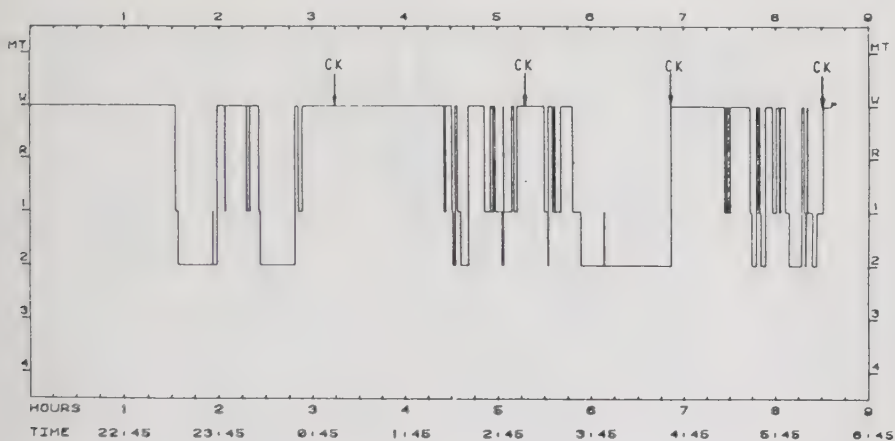


Abb. 7 a: Schlafprofil Patient Nr. 3, Nacht 1

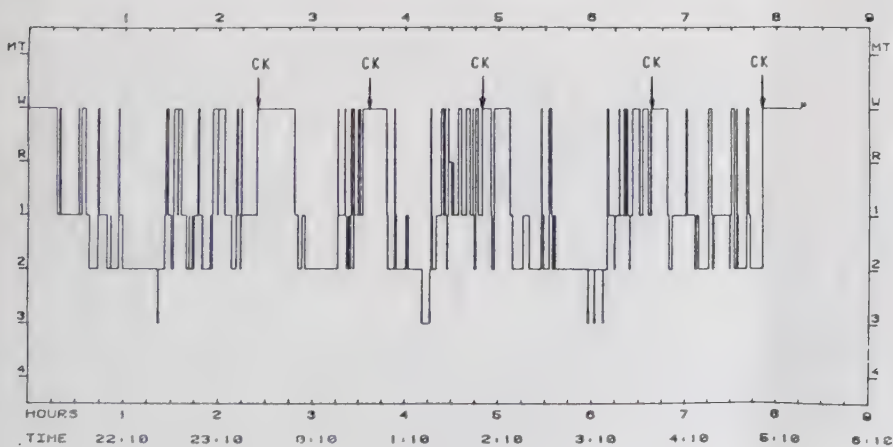


Abb. 7 b: Schlafprofil Patient Nr. 3, Nacht 2

Fall Nr. 4:

Bei der Patientin traten während der beiden Untersuchungs-
nächte insgesamt drei nächtliche CK-Attacken auf. Sie er-
wachte in der ersten Nacht aus dem Stadium II (s.Abb. 8 a),
in der zweiten Nacht aus dem Stadium II und III (s.Abb. 8b).

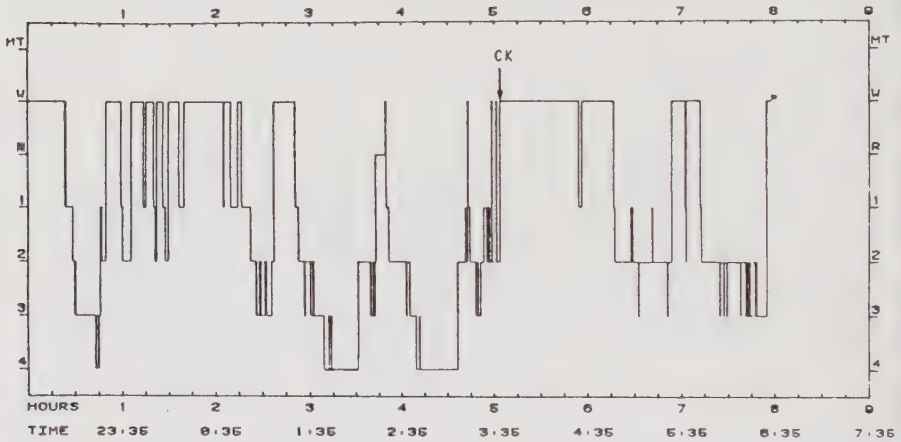


Abb. 8 a: Schlafprofil Patient Nr. 4, Nacht 1

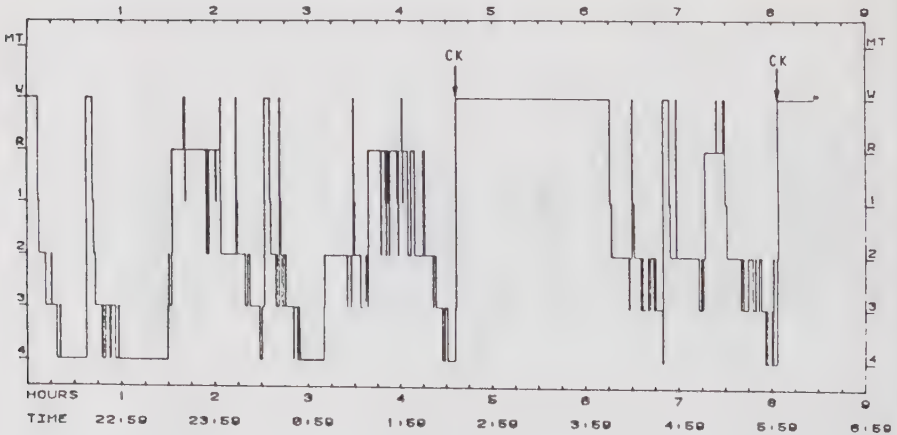


Abb. 8 b: Schlafprofil Patient Nr. 4, Nacht 2

Fall Nr. 5:

Während zweier Nächte erwachte die Patientin jedesmal mit einer CK-Attacke aus dem Schlafstadium II (s. Abb. 9a und 9b).

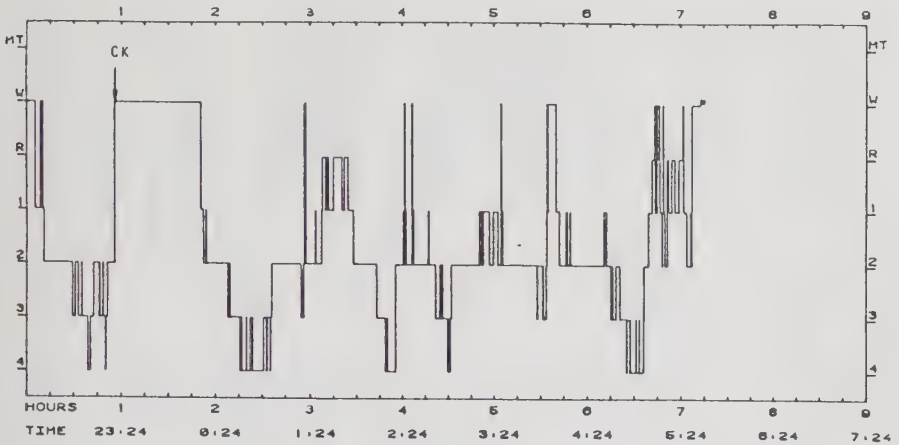


Abb. 9 a: Schlafprofil Patient Nr. 5, Nacht 1

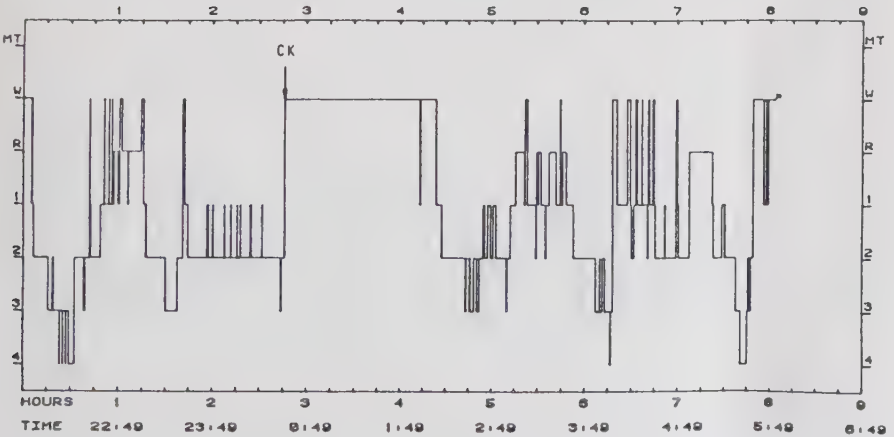


Abb. 9 b: Schlafprofil Patient Nr. 5, Nacht 2

Fall Nr. 6:

Bei dem Patienten traten während einer Nacht drei CK-Attacken auf, einmal in der Schlafphase II und zweimal in der REM-Phase (s.Abb. 10). Eine weitere Nacht wurde schlafpolygraphisch nicht abgeleitet, da der Patient den Versuch abbrach.

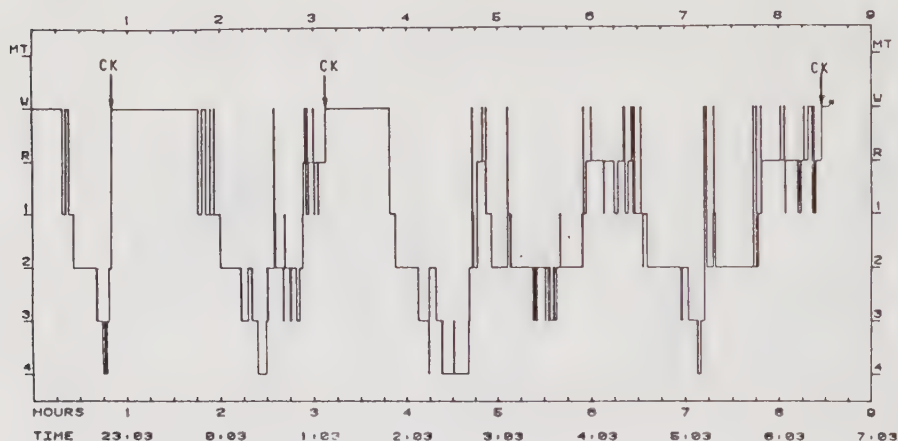


Abb. 10: Schlafprofil Patient Nr. 6

Fall Nr. 7:

Der Patient erlitt in zwei Nächten insgesamt vier CK-Attacken: in der ersten Nacht eine in der Schlafphase III und zwei in der REM-Phase (s.Abb. 11 a), in der zweiten Nacht eine in der Schlafphase II (s.Abb. 11 b).

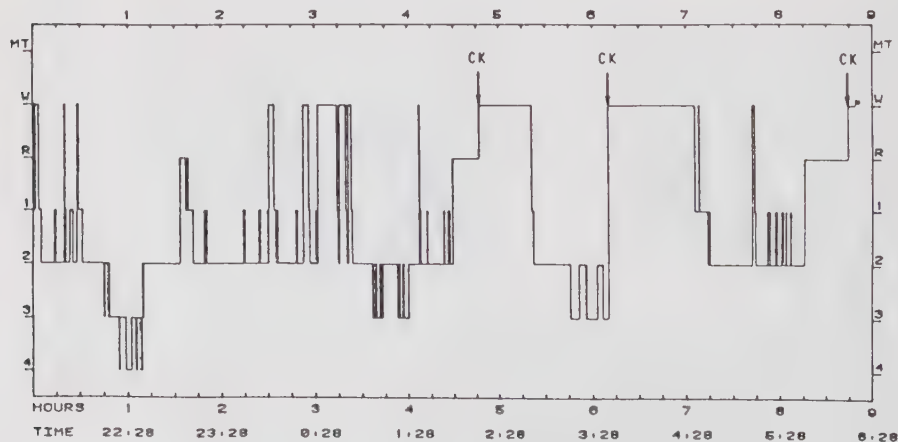


Abb. 11 a: Schlafprofil Patient Nr. 7, Nacht 1

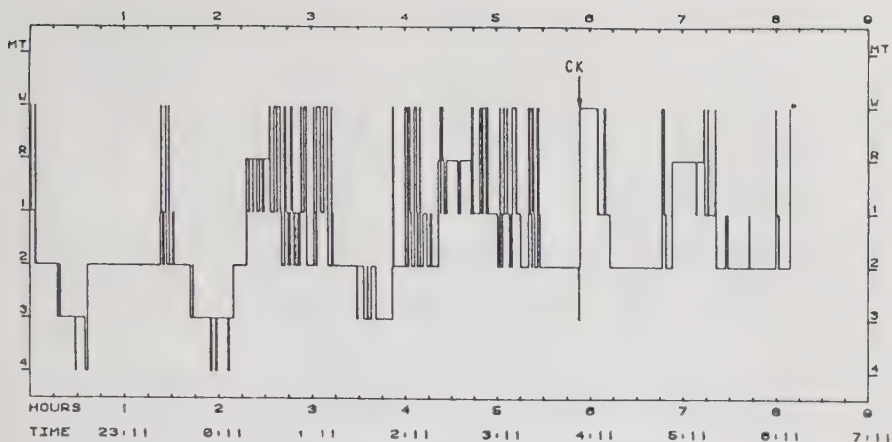


Abb. 11 b: Schlafprofil Patient Nr. 7, Nacht 2

Fall Nr. 8:

Während der ersten Nacht erlitt der Patient insgesamt zwei CK-Attacken, jedesmal aus der Schlafphase II (s.Abb. 12). In der zweiten Nacht traten keine Attacken auf.

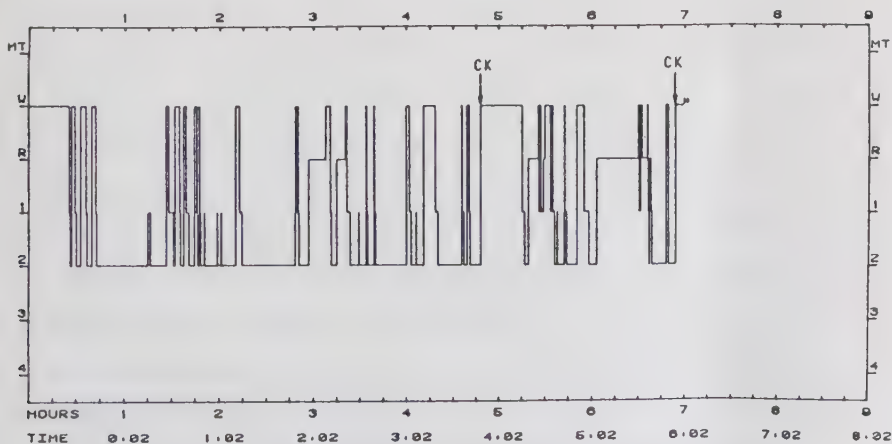


Abb. 12: Schlafprofil Patient Nr. 8

4.2. SCHLAFFPARAMETER UND SCHLAFPHASENANTEILE

Die Schlafparameter und Schlafphasenanteile wurden aus den Ergebnissen der Schlafpolygraphien für jeden Probanden und außerdem für die Gesamtgruppe der Patienten berechnet. Die Einzelwerte der Patienten wurden mit den Normwerten (39) der entsprechenden Altersgruppe verglichen (s.Tab. 5), die Durchschnittswerte der Patientengruppe mit den Durchschnittswerten einer Gruppe entsprechenden Altersdurchschnitts (s.Abb. 13 a und b und Abb. 14):

- Die Patienten schliefen mit Ausnahme der Patientin Nr. 3 gut ein, die Schlaflatenz ist daher normal (s.Abb. 13 a).
- Die Durchschnittszeit der Patienten im Bett (TIB) ist erhöht (s.Abb. 13 a), da bei sechs Patienten in sieben Nächten eine Verlängerung der TIB und nur bei drei Patienten in fünf Nächten eine Verkürzung der TIB vorliegt.
- Die gesamte Schlafperiode (SPT) ist bei sieben Patienten in sieben Nächten verlängert und bei vier Patienten in fünf Nächten verkürzt. Ihr Durchschnittswert liegt damit gering oberhalb der Norm (s.Abb. 13 a).
- Die echte Schlafzeit (TST) ist aufgrund langer Wachzeiten (im wesentlichen durch die CK-Attacke bedingt) bei sechs Patienten in neun Nächten und deshalb auch im Durchschnitt erheblich verringert (s.Abb.13 a). Nur die Patienten Nr.1 und Nr.7 zeigen in drei Nächten eine vergleichsweise geringe Zunahme der TST.
- Die erniedrigte TST und die individuellen Abweichungen der TIB spiegeln die deutliche Störung der Schlaffeffizienz wider. Es fanden sich für fast alle Patienten erniedrigte Werte des Schlaffeffizienzindex (SEI), in einem Fall (Pa-

tient Nr.3) sogar bis zu 50 Prozent des Normalwertes (s.Abb.13 b).

- Attackenbedingte lange Wachzeiten und Störungen der Schlafstadien III, IV und REM führen naturgemäß zu Veränderungen der Leichtschlafphase in Relation zur SPT und zur TST. Die lange Wachphase von sieben der acht Patienten in 11 von 12 Nächten (s.Abb. 14a) ist dementsprechend verantwortlich für die Erniedrigung des Schlafstadiums II in Relation zur SPT (s.Abb. 14a). Bei insgesamt erniedrigter TST kommt die Schlafphase II an der TST überproportional zur Geltung. So ist bei sechs Patienten in sechs Nächten der Anteil der Schlafphase II an der TST über den Normwert erhöht. Der Leichtschlafanteil an der TST ist insgesamt erniedrigt, da er bei zwei Patienten in drei Nächten erheblich, und bei drei Patienten in drei Nächten knapp unter dem Normwert liegt (Abb. 14b).
- Die Einzelwerte der Schlafphasen III und IV zeigen ebenfalls erhebliche Abweichungen vom Normwert. Der mitteltiefe Schlaf ist bei fünf Patienten in acht Nächten zum Teil stark erhöht, in zwei Nächten deutlich erniedrigt und fehlt bei zwei Patienten in zwei Nächten völlig. Bei diesen zwei und einer weiteren Patientin fehlt die Schlafphase IV. Sie ist bei einer weiteren Patientin stark erhöht und liegt bei dem Rest der Patienten in zwei Nächten knapp über und in zwei Nächten knapp unterhalb des Normwertes. Insgesamt ist sowohl der Anteil des mitteltiefen Schlafes als auch des Tiefschlafes erhöht (s.Abb. 14a und b).

Durch die Überrepräsentation der Stadien III und IV ist der SWS besonders bei vier Patienten in sieben Nächten und damit insgesamt erhöht (s.Abb. 14a und b), die übrigen

Fälle zeigen dagegen eine Reduktion oder sogar ein Fehlen des SWS.

- Alle Patienten zeigen eine starke Reduktion oder sogar ein Fehlen des REM-Schlafes (s. Abb. 14a und b), eine verringerte Anzahl von REMs (Abb. 13 c), eine längere Dauer bis zum Eintritt der ersten REM-Phase (RL) (Abb. 13d) sowie eine verkürzte Dauer der REM-Episoden ($\emptyset$ REL) (Abb. 13 e).
- Mit Ausnahme einer Patientin ist die Summe der Schlafphasen III + IV + REM erniedrigt, was fast ausschließlich auf das Fehlen der REM-Phasen zurückzuführen ist (Abb. 14a und b). Ebenso ist die Zahl der Schlafstadienwechsel (STZ) und Aufwachvorgänge (AWV) bei allen Patienten stark erhöht (Abb. 13 f und g).

Die Tab. 5 zeigt für jeden einzelnen Probanden die prozentualen Anteile seiner Schlafphasen an der SPT und TST sowie seine individuellen Schlafparameter im Vergleich zu den Normwerten der entsprechenden Altersgruppe (39).

Zusammenfassend ist bei einer gering erhöhten gesamten Schlafperiode der Anteil der Wachphase, des mitteltiefen Schlafes und des Tiefschlafes erhöht, während der Anteil des Leichtschlafes und des REM-Schlafes dagegen erniedrigt ist. Der hohe Anteil der Wachphase reduziert die echte Schlafzeit und die Schlaffeffizienz. Bemerkenswert ist darüberhinaus die nicht unerhebliche Abweichung der Einzelwerte vom Durchschnittswert und die Zunahme der Stadienwechsel und Aufwachvorgänge.

Tabelle 5: SCHLAFPARAMETER UND SCHLAFPHASENANTEILE DER PATIENTENGROUPE IM VERGLEICH ZU NORMWERTEN

	Pat. 1	Pat. 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Pat. 6	Patient 7	Pat. 8				
	1A	2A	3A	3B	4A	4B	5A	5B	6A	7A	7B	8A
TIB (min)	443,65	507,50							442,23	422,58		
	530,00	568,00	516,00	496,00	478,00	507,00	432,50	483,50	512,50	529,00	489,50	419,00
SPT (min)	433,25	470,70							424,64	406,96		
	515,50	528,00	417,00	432,00	446,50	477,00	416,50	472,50	481,50	510,50	446,00	388,00
TST (min)	425,70	413,55							419,27	389,79		
	483,50	283,50	186,00	316,00	277,00	360,00	351,50	349,50	356,00	400,50	436,00	310,00
SEI (max.m)	0,96	0,82							0,95	0,92		
	0,91	0,50	0,36	0,64	0,58	0,71	0,81	0,72	0,71	0,76	0,89	0,74
STZ	32,25	56,10							40,91	34,88		
	106,00	133,00	80,00	172,00	136,00	160,00	155,00	153,00	178,00	127,00	197,00	109,00
AUV	1,40	8,35							3,05	5,67		
	12,00	34,00	30,00	46,00	17,00	24,00	12,00	22,00	28,00	12,00	47,00	31,00
REMS	4,30	4,50							4,05	4,17		
	4,00	4,00	-	1,00	1,00	3,00	2,00	3,00	4,00	3,00	3,00	3,00
REL	27,62	22,05							30,48	22,49		
	23,30	16,25	-	3,00	6,50	26,30	17,50	21,30	21,50	16,57	18,57	22,70
SL (min)	9,80	15,40							14,55	11,92		
	10,00	36,50	94,00	38,50	28,50	7,50	11,50	6,50	26,50	5,00	3,00	26,00
RL (min)	78,65	88,45							88,27	84,79		
	192,50	73,00	417,00	230,00	194,50	85,00	177,00	51,00	147,00	89,00	135,00	151,00
STO W	1,84	11,69							1,26	4,33		
	6,21	45,93	55,40	26,94	37,96	24,53	15,73	26,03	24,20	22,91	10,29	20,10
STO I	4,17	6,59							4,44	7,56		
	2,33	10,80	13,55	28,79	7,39	1,89	9,84	15,24	9,45	6,83	13,79	8,89
	4,24	7,50							4,50	7,89		
STO II	2,48	19,97	30,38	39,36	11,91	2,50	11,66	20,60	12,47	8,86	15,37	11,13
	53,77	52,22							45,54	61,71		
	56,35	28,03	31,06	42,20	30,01	26,42	49,22	39,37	36,97	51,01	53,40	56,83
	54,72	59,44							46,12	64,43		
STO III	60,14	51,83	69,63	57,75	48,37	35,00	58,40	53,20	48,77	66,25	59,52	71,13
	6,42	6,30							6,21	3,23		
	6,60	4,07	-	1,62	12,09	15,83	12,97	7,94	9,55	8,28	11,52	-
	6,53	7,17	-						6,30	3,37		
	7,04	7,53	-	2,22	19,50	20,47	15,38	10,74	12,60	10,75	12,84	-
STO IV	7,58	3,74							14,55	1,69		
	10,67	-	-	-	11,09	17,82	7,56	2,12	5,61	1,25	1,03	-
	7,71	4,26	-						14,74	1,76		
	11,39	-	-	-	17,87	23,61	8,97	2,86	7,40	1,63	1,15	-
STO REM	26,22	19,46							28,00	21,48		
	17,85	11,17	-	0,46	1,46	13,52	4,56	9,31	14,23	9,72	9,98	14,18
	26,69	22,15	-						28,36	22,43		
III+IV	19,05	20,66							18,77	12,63	11,12	17,74
	14,00	10,03							20,76	4,92		
	17,26	4,07	-	1,62	23,18	33,65	20,53	10,05	15,16	9,53	12,55	-
	14,23	11,42	-						21,03	5,14		
III+IV+REM	40,22	29,49							20,00	12,37	13,99	-
	35,11	15,24	-	2,22	37,36	44,58	24,36	13,61	48,76	26,40		
	40,92	33,57	-	2,85	24,64	47,17	21,03	19,36	29,39	19,25	22,53	14,18
	37,47	28,19	-	2,08	39,71	62,50	29,77	26,22	38,77	25,00	25,11	17,74

NW = Normwert der entsprechenden Altersgruppe

PW = Patientenwert

A = 1. Nacht

B = 2. Nacht

% = prozentualer Anteil der gesamten Schlafperiode (SPT)

= bzw. der echten Schlafzeit (TST)

TIB = Gesamtzeit im Bett

SPT = Gesamte Schlafperiode

TST = Echte Schlafzeit

SEI = Index der Schlaffeffizienz

STZ = Schlafstadienwechsel

AWV = Aufwachvorgänge

REMS = REM-Episoden

Ø REL = Durchschnittliche REM-Episodenlänge

SL = Schlaflatenz

RL = REM-Latenz

STD = Schlafstadien

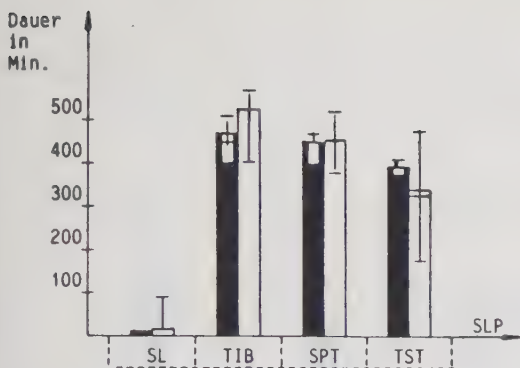


Abb. 13a

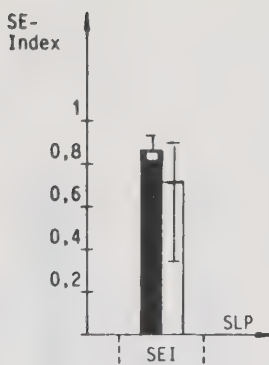


Abb. 13b

Abb. 13 a und b: Schlafparameter (SLP) der CK-Patienten im Vergleich zu altersentsprechenden Normwerten

SL = Schlaflatenz, TIB = Gesamtzeit im Bett, SPT = Gesamte Schlafperiode, TST = Echte Schlafzeit, SEI = Schlaffeffizienzindex

■ = Normwerte □ = Patientenwerte I = Standardabweichung

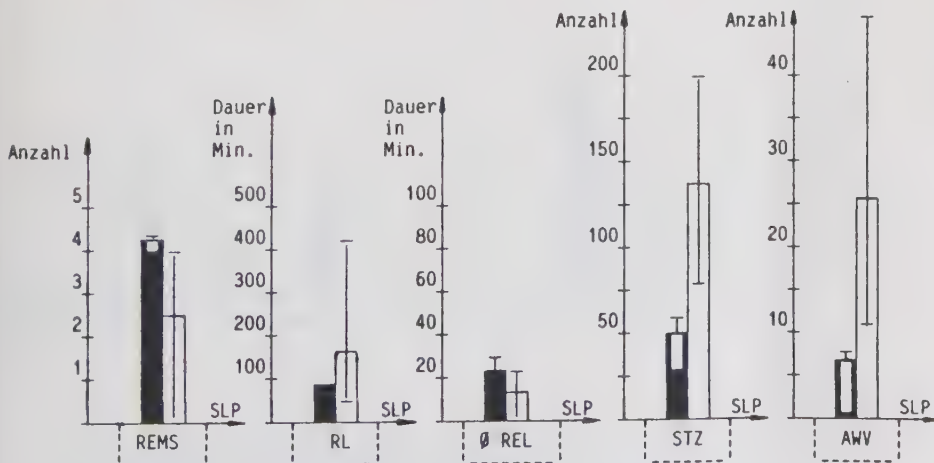


Abb. 13c

Abb. 13d

Abb. 13e

Abb. 13f

Abb. 13g

Abb. 13 c-g: Schlafparameter (SLP) der CK-Patienten im Vergleich zu altersentsprechenden Normwerten

Rems = Zahl der REM-Phasen, RL = REM-Latenz, ØREL = Durchschnittliche REM-Episodenlänge, STZ = Zahl der Stadienwechsel, AWV = Zahl der Aufwachvorgänge

■ = Normwerte □ = Patientenwerte I = Standardabweichung

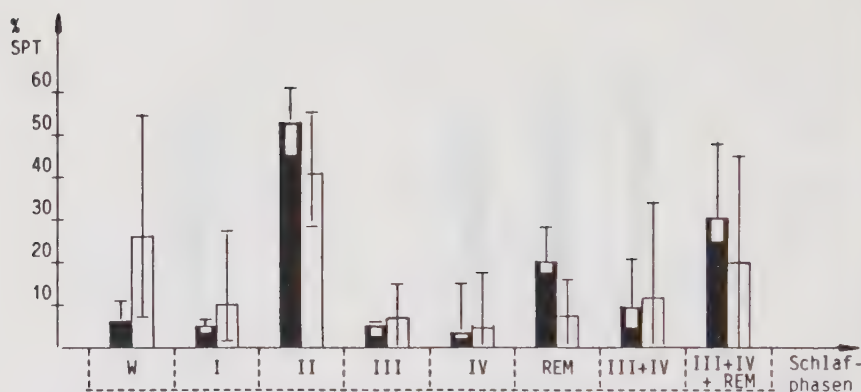


Abb. 14a

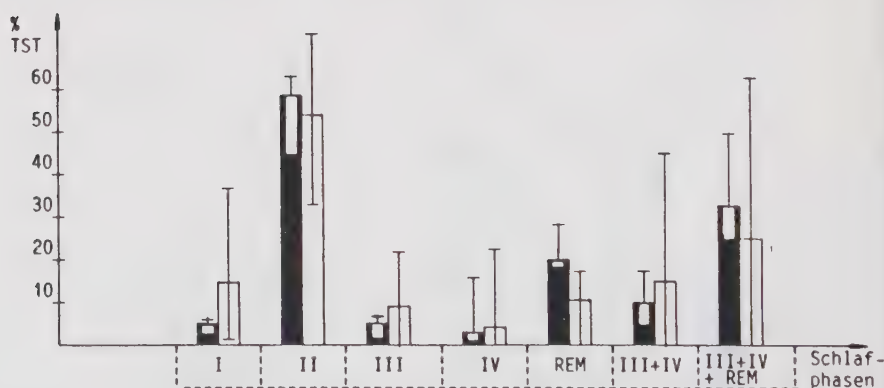


Abb. 14b

Abb. 14a und b: Prozentualer Anteil der verschiedenen Schlafphasen an SPT (Abb. 14a) und TST (Abb. 14b) in der Patientengruppe im Vergleich zu den altersentsprechenden Normwerten.

■ = Normwerte □ = Patientenwerte I = Standardabweichung

4.3. DIE SCHLAFPHASEN UND IHRE BEZIEHUNG ZU DEN CK-ATTACKEN

Insgesamt ereigneten sich in 12 Nächten 25 CK-Attacken, wovon 15 in der ersten Nacht und zehn in der zweiten Nacht stattfanden (s.Tab. 6).

Tab. 6: Anzahl der CK-Attacken in den beiden Untersuchungs-
nächten

Patient Nr.	Anzahl der CK-Attacken		
	Nacht A	Nacht B	Σ
1	1	-	1
2	-	1	1
3	4	5	9
4	1	2	3
5	1	1	2
6	3	-	3
7	3	1	4
8	2	-	2
9	-	-	-
Σ	15	10	25

Die Tab. 7 gibt an, in welcher Schlafphase CK-Attacken auftraten.

Dabei zeigt sich, daß drei von neun Patienten mit CK-Attacken aus der REM-Phase erwachten. Mit Ausnahme von zwei Patienten hatten alle Attacken in der Schlafphase II, zwei hatten Attacken in der Schlafphase III und ein Patient in der Schlafphase I und der Wachphase.

Tab. 7: Anzahl der CK-Attacken pro Schlafphase

Patient Nr.	W	I	II	III	IV	REM
1	-	-	1	-	-	-
2	-	-	-	-	-	1
3	3	4	2	-	-	-
4	-	-	2	1	-	-
5	-	-	2	-	-	-
6	-	-	1	-	-	2
7	-	-	1	1	-	2
8	-	-	2	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-
Σ	3	4	11	2	-	5

Bei fünf der insgesamt 25 Attacken (20 %) erwachten die Patienten aus der REM-Phase, 11 Attacken (44 %) traten in der Schlafphase II auf, vier Attacken (16 %) in der Schlafphase I und zwei Attacken (8 %) in der Schlafphase III. Ein Patient hatte drei Attacken (12 %) in der Wachphase. Kein Patient erwachte aus der Schlafphase IV oder innerhalb von 10 Minuten nach Ende einer REM-Phase.

In Abb. 15 ist die prozentuale Häufigkeit des Einsetzens von CK-Attacken in den verschiedenen Schlafphasen graphisch dargestellt.

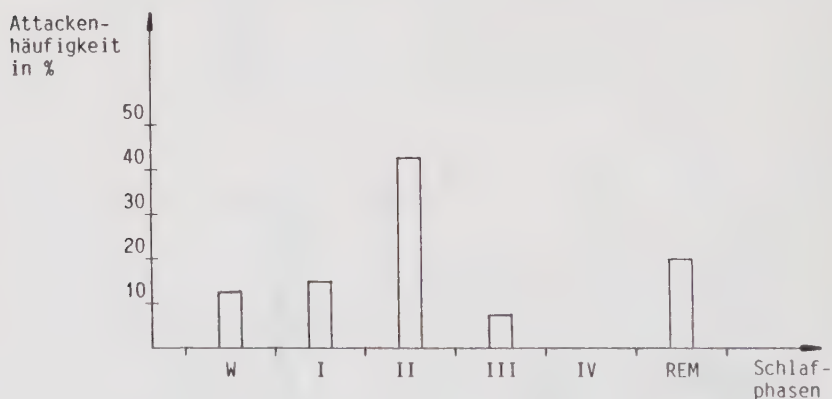


Abb. 15: Attackenhäufigkeit (in %) in Abhängigkeit von den einzelnen Schlafphasen

4.4. SCHLAFPHASENANTEILE UND ATTACKENHÄUFIGKEIT PRO SCHLAFPHASEN

Beim Vergleich des prozentualen Anteils der einzelnen Schlafphasen an der SPT ergibt sich für die Schlafphase II mit 42 % nahezu eine Übereinstimmung mit der prozentualen Attackenhäufigkeit von 44 % in dieser Phase, ebenso für die Schlafphase III und annähernd für die Summe der Phasen W und I. Die prozentuale Attackenhäufigkeit liegt in der Schlafphase IV unter und in der Schlafphase REM deutlich über dem prozentualen Anteil der jeweiligen Schlafphase an der SPT (s.Tab. 8).

Tab.8: Prozentualer Anteil der einzelnen Schlafphasen an der gesamten Schlafperiode (SPT) im Vergleich zur prozentualen Attackenhäufigkeit pro einzelner Schlafphase

Schlafphase	Anteil der Schlafphasen an der SPT in Prozent	Attackenhäufigkeit pro Schlafphase in Prozent
W	26	12
I	11	16
II	42	44
III	8	8
IV	5	0
REM	8	20

4.5. ATTACKEN BEI PATIENTEN MIT PRIMÄR CCK UND SEKUNDÄR CCK

Sowohl bei Patienten mit einem primär CCK als auch mit einem sekundär CCK traten die CK-Attacken im wesentlichen in den Schlafphasen REM, II und III auf, wobei insbesondere die Bevorzugung des Stadiums II auffällt (s. Abb. 16). Für die deutlichen Unterschiede in der Wachphase und der Schlafphase I ist der Patient Nr. 3 mit einem primär CCK verantwortlich, da bei ihm insgesamt sieben Attacks in diesen beiden Phasen auftraten.

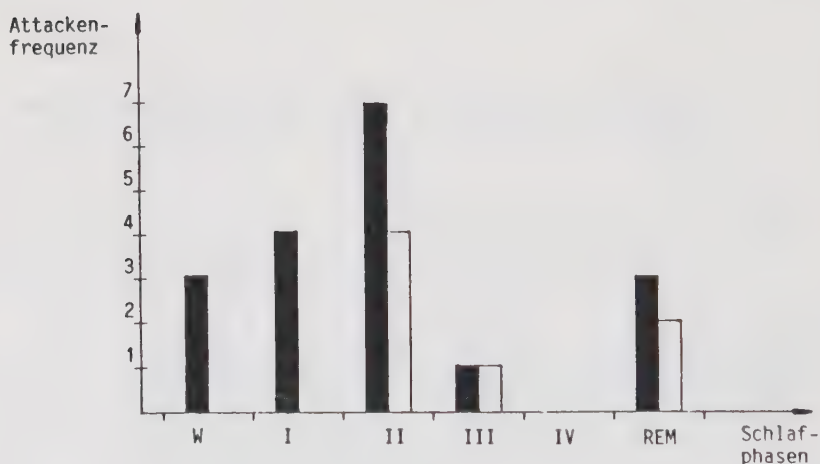


Abb. 16: Attackenfrequenz in Relation zu den Schlafphasen bei Patienten mit einem primär oder einem sekundär CCK

■ = primär CCK □ = sekundär CCK

4.6. ATTACKENEINTRITT IN BEZIEHUNG ZU SCHLAFDAUER UND UHRZEIT

Setzt man das Auftreten von CK-Attacken in Bezug zur Schlafdauer (s. Abb. 17) zeigt sich, daß die erste Attacke 45 Minuten nach Schlafbeginn eintrat und die letzte nach 8 3/4 Std. Schlaf. In der achten Schlafstunde trat nur eine, in der zweiten keine Attacke auf. Es besteht zwar ein Häufigkeitsmaximum in der fünften Schlafstunde, die CK-Attacken treten aber insgesamt mehr oder weniger gleichmäßig während der gesamten Schlafdauer auf.

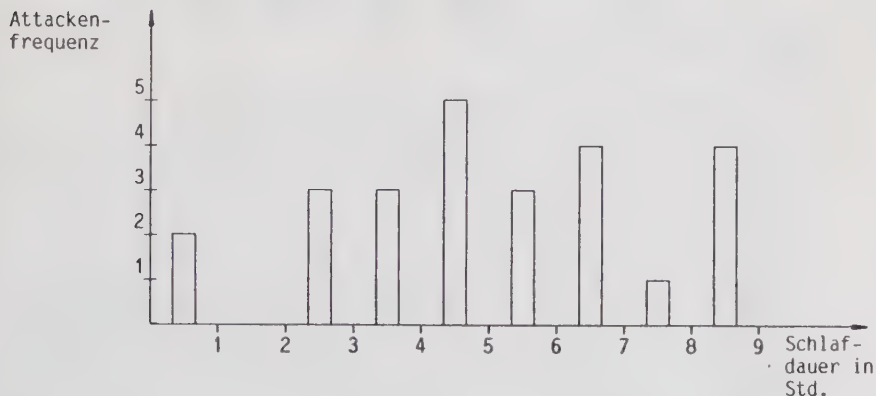


Abb. 17: Attackenfrequenz in Abhängigkeit von der Schlafdauer

Der Abb. 18 ist zu entnehmen, daß CK-Attacken in der Zeit zwischen 22.45 Uhr und 06.30 Uhr auftraten. Maxima der Attackenfrequenz lagen zwischen Null und ein Uhr, zwischen drei und vier Uhr und zwischen sechs und sieben Uhr.

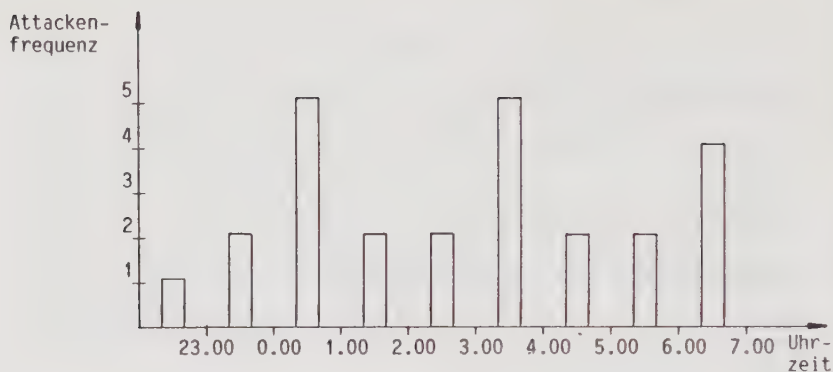


Abb. 18: Attackenfrequenz in Abhängigkeit von der Uhrzeit

4.7. ATTACKEN IN DER ERSTEN UND ZWEITEN NACHT

In der ersten Nacht ereigneten sich bei sieben Patienten 15 CK-Attacken, in der zweiten Nacht bei fünf Patienten 10 CK-Attacken. Die CK-Attacken traten in beiden Nächten in den Phasen W, I, II, III und REM auf, allerdings in unterschiedlicher Verteilung, wobei die Schlafphase II in beiden Nächten am häufigsten mit einer CK-Attacke gekoppelt war (s. Abb. 19).

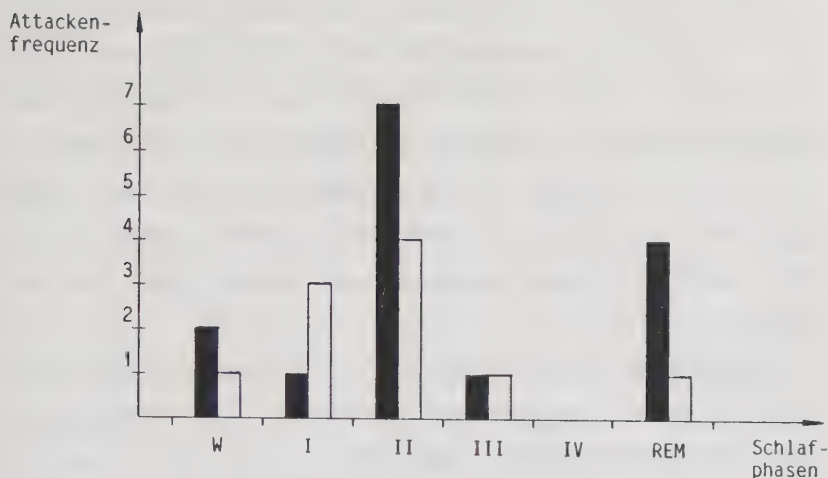


Abb. 19: Attackenfrequenz in der ersten und zweiten Nacht in Abhängigkeit von den Schlafphasen

■ = Nacht 1 □ = Nacht 2

Zusammenfassend traten die CK-Attacken, auf die Schlafdauer bezogen, in beiden Untersuchungs Nächten in etwa gleichmäßig verteilt auf, mit Maxima zwischen null und ein Uhr, zwischen drei und vier Uhr sowie zwischen sechs und sieben Uhr. Hinsichtlich der Häufigkeit der Attacken in den einzelnen Schlafphasen findet sich kein wesentlicher Unterschied zwischen der ersten und der zweiten Nacht und zwischen primär CCK und sekundär CCK. Die höchste Attackenfrequenz besteht für das Schlafstadium II, die niedrigste für das Schlafstadium IV. In der REM-Phase ist die Attackenfrequenz im Verhältnis zum Anteil der REM-Phase am Gesamtschlaf am höchsten.

5. DISKUSSION

Alle bisher beim CK, bei der CPH und bei der Migräne durchgeführten schlafpolygraphischen Untersuchungen wiesen auf eine strenge Beziehung der Attacken zur REM-Phase hin. So ereigneten sich in der REM-Phase oder innerhalb von zehn Minuten danach 50 - 100 % der Migräneattacken (4-6,15) und 94 % der CPH-Attacken (8). Eine REM-Korrelation ergab sich bei drei Patienten mit einem ECK bei jeder Attacke (4,5), bei zehn Patienten mit einem CCK bzw. einem ECK in 63 % der Attacken (10).

Bei unseren Patienten mit einem CCK traten nur 20 % der CK-Attacken in der REM-Phase auf, also deutlich weniger als in der Literatur angegeben (s. Abb. 20).

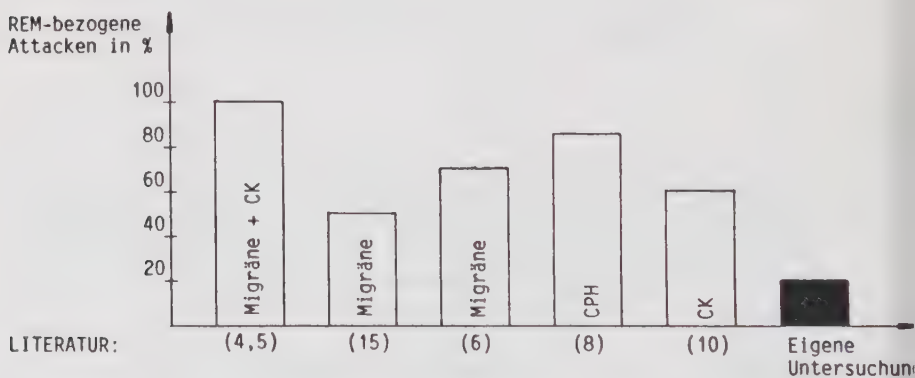


Abb. 20: Prozentuale Häufigkeit REM-bezogener Attacken nach der Literatur

In einzelnen Studien (4,5) galt eine Attacke auch dann noch als REM-korreliert, wenn sie innerhalb von zehn Minuten nach Ende der eigentlichen REM-Phase auftrat. Dies geschah mög-

licherweise aufgrund des häufigen Auftretens von Attacken in diesem Zeitraum, obwohl sich definitionsgemäß der Proband zu dieser Zeit längst in einer anderen Schlafphase befindet. In unserer Untersuchung trat keine einzige Attacke innerhalb von zehn Minuten nach Ende der REM-Phase auf.

Bemerkenswerterweise erwachten auch in dieser Untersuchung drei Patienten mit Attacken aus der REM-Phase, obwohl in diesem Schlafstadium eine hohe Weckschwelle vorliegt (32,34). Bei diesen drei Patienten betrug bei einer SPT-Dauer von 1.529 Minuten der REM-Schlaf nur 178 Minuten (11,6 %). Daß trotz dieses geringen Anteils der REM-Phase am Gesamtschlaf bei diesen drei Patienten fünf von acht Attacken (62,5 %) und, bezogen auf die Gesamtgruppe (331 Minuten = 8,2 % REM-Schlaf), damit 20 % der Attacken in der REM-Phase auftraten, läßt sicher nicht den Schluß zu, daß CK-Attacken häufig oder immer REM-gebunden sind. Es spricht aber auch gegen ein rein zufälliges Auftreten. Insgesamt scheint die REM-Phase am ehesten einen fakultativen Triggerfaktor für CCK-Attacken darzustellen.

Mit 9 % SPT lag der REM-Phasenanteil unserer Patientengruppe allerdings unter den 21 % SPT des altersentsprechenden Normalkollektivs. Es kann daher nicht sicher ausgeschlossen werden, daß bei einem höheren Anteil der REM-Phase an der SPT auch mehr Attacken in der REM-Phase aufgetreten wären. Dagegen spricht allerdings, daß z. B. in einer Studie an CPH-Patienten bei einem REM-Schlafanteil von 8 % eine 94 %ige REM-Korrelation gezeigt werden konnte (8).

Eine hohe REM-Korrelation wird vorwiegend beim ECK beschrieben (4,10) und sollte deshalb eher bei unseren Patienten mit einem sekundär CCK zu erwarten sein. Im Gegensatz dazu

zeigte nur einer von drei in dieser Arbeit untersuchten Probanden mit einem sekundär CCK Attacken in der REM-Phase. Auch unterschied sich die Attackenfrequenz in Relation zu den verschiedenen Schlafphasen bei sekundär CCK-Patienten kaum von der primär chronischer Fälle.

Der häufige Beginn der Attacken in der Schlafphase II könnte damit erklärt werden, daß mit 42 % der Anteil dieser Schlafphase an der SPT unseres Patientenkollektivs fast genau der Attackenhäufigkeit von 44 % entspricht. Mit Vorbehalt könnte das auch für die Stadien W und I gelten, da hier die hohe Attackenfrequenz ausschließlich von der Patientin Nr.3 mit einer sehr ausgeprägten Schlafstörung verursacht wird. Im Schlafstadium III entsprechen sich die SPT und die Attackenhäufigkeit mit jeweils 8 %. Für die Schlafphase IV trifft dies nicht zu. Diese Tiefschlafphase ist allerdings auch durch eine deutlich erhöhte Schwelle für innere und äußere Weckreize gekennzeichnet (32), wodurch die niedrige Attackenfrequenz erklärt sein könnte.

Die Häufung nächtlicher CK-Attacken zwischen 24 und ein Uhr, zwischen drei und vier Uhr und zwischen sechs und sieben Uhr bestätigt das häufige Auftreten von CK-Attacken zu bestimmten Uhrzeiten (9). Eine Abhängigkeit der CK-Attacken von der Schlafdauer scheint nicht vorzuliegen. In Anbetracht der geringen Fallzahl in dieser Untersuchung muß man aber mit einer solchen Interpretation zurückhaltend sein.

Die Attackenhäufung zur selben Stunde (9,21,42,43), die Attackenauslösung durch Veränderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus (z. B. Schichtarbeit, Zeitverschiebung) (19), und die zirkadiane bzw. zirkaannuale Abhängigkeit (40,41), las-

sen eine Beteiligung der Chronoorganisation in der CK-Genese möglich erscheinen. Dabei könnte ein periodisch innerhalb des gesamten 24-h-Zyklus auftretendes REM-Äquivalent (40,45), die "basic rest activity" (46) CK-Attacken triggern (5).

Diese zyklisch auftretenden REM-Phasen treffen auf ein physiologisches Kontrollsystem, daß die Neurohormon- und Neurotransmitter-Ausscheidung steuert und durch eine hohe Vulnerabilität sog. ZNS-Oscillatoren gekennzeichnet ist (132). Die durch die REM-Phasen ausgelösten physiologischen und biochemischen Schwankungen könnten den entscheidenden Co-Faktor für eine Attackenauslösung darstellen. Das häufige Auftreten REM-gekoppelter Attacken beim ECK (4,10) scheint dies auf den ersten Blick zu bestätigen. Andererseits läßt beim CCK die geringe Korrelation von Attacken zur REM-Phase es eher als unwahrscheinlich erscheinen, daß die REM-Phase einen wichtigen Triggerfaktor darstellt. Vorstellbar ist, daß beim CCK im Vergleich zum ECK eine deutlicher ausgeprägte chronobiologische Störung vorliegt, die die REM-Phase als Triggermechanismus nicht mehr benötigt bzw. nicht zum Tragen kommen läßt. Für diese Hypothese spricht, daß beim CCK ausgeprägtere Störungen zirkadianer Rhythmen vorkommen als beim ECK. So sind die zirkadianen Rhythmen der Prolaktin-Sekretion (13,18), der Körpertemperatur (13), und des arteriellen Blutdrucks (13) beim CCK praktisch aufgehoben. Allerdings zeigt auch der ECK veränderte zirkadiane Sekretionsmuster von Prolaktin (18,133), Testosteron (134), β -Endorphin, β -Lipotropin (132), Cortisol (19) und Melatonin (19,135), wobei vergleichende Untersuchungen zum CCK bisher leider fehlen. Die Melatonin-Sekretion gilt als Marker der zyklischen hypophysiären Aktivität und wird von hypothalami-

schen Zentren gesteuert. Die Regulation biogener Amine (19) und das autonome Nervensystem wird ebenfalls vom Hypothalamus gesteuert. Melatoninerniedrigungen könnten aus einer gestörten β -adrenergen Rezeptorfunktion mit konsekutiver sympathischer Tonusniedrigung resultieren oder Folge eines hypothalamisch gesteuerten verminderten 5HT-Angebots sein, wobei 5HT zur Melatonin-Synthese benötigt wird (133). Auch die gestörte zirkadiane Prolaktin-Ausschüttung wird durch 5HT gesteuert (18), wobei wiederum die zirkadiane Prolaktin-Sekretion die monoaminerge Aktivität widerspiegeln soll (13,136).

Andererseits gibt es Hinweise dafür, daß die KS-Attacken eher über den Schlaf als über die vorher genannten biochemischen Rhythmen gesteuert werden. So konnte bei Migränikern die Intensität und Frequenz der Attacken durch eine Änderung der Schlafgewohnheiten verringert werden (2,3). Auch bei CK-Patienten sinkt bei Schlafentzug die Attackenfrequenz (13,14), wobei eine ausschließliche Abhängigkeit des CK vom Schlaf allerdings verneint werden muß, da ein Teil der Patienten nur tagsüber Attacken erleidet (9,12).

Der Schlafablauf und die Schlafphasen-Zusammensetzung in den untersuchten CK-Nächten läßt sowohl in den Durchschnittswerten der Gesamtgruppe als auch individuell deutliche Abweichungen von den Normwerten der entsprechenden Altersgruppe erkennen.

Trotz einer geringen Erhöhung der Gesamtzeit im Bett und der gesamten Schlafperiode führen lange Wachzeiten, vor allem nach Attackeneintritt, zu einer Reduktion der echten Schlafzeit und damit der Schlaffeffizienz, wobei die Schlaf-

effizienz als Hauptparameter eines erholsamen Schlafes gilt.

Darüberhinaus schliefen die Patienten insgesamt sehr unruhig, sie erwachten häufiger und wechselten die Schlafstadien häufiger als Gesunde.

In der Zusammensetzung der Schlafphasen fällt die ausgeprägte interindividuelle Schwankungsbreite der einzelnen Schlafphasenanteile auf. Abgesehen von einer allgemeinen Schlafstörung ist daher kein einheitliches Schlafprofil von CCK-Patienten zu erkennen. Es zeigt sich zwar eine Reduktion des Leichtschlafes und eine Zunahme des mitteltiefen und tiefen Schlafes. Ob deshalb der SWS-Schlaf wie bei der Migräne (7) eine besondere Bedeutung für die Auslösung einer CK-Attacke hat, ist zweifelhaft: sowohl Patienten mit hohen als auch mit geringen und fehlenden SWS-Anteilen zeigten CK-Attacken. Darüberhinaus traten im SWS-Schlaf insgesamt nur wenige Attacken auf.

Als weiteres Merkmal einer Schlafstörung sowie einer Beeinträchtigung der Chrono-Organisation ist der ausnahmslos verringerte Anteil der REM-Phasen am Gesamtschlaf der Patienten zu werten. Entsprechend niedrig ist die Anzahl der REM-Episoden und ihre durchschnittliche Dauer. Auch treten die ersten REM-Phasen im Schlafablauf später als erwartet auf.

Der aus der Literatur bekannte und durch Laboranpassung bedingte "first night" Effekt (7,137) scheint in seinen Auswirkungen auf Schlafzusammensetzung und Attackenfrequenz von CCK-Patienten eher vernachlässigbar zu sein, da in dieser Untersuchung weder in den Schlafprofilen noch in der Beziehung der Attacken zu den Schlafphasen ein deutlicher Unterschied zwischen der ersten und der zweiten Nacht er-

kennbar war.

Der Vergleich dieser Untersuchung mit der Literatur gestaltet sich schwierig, da in anderen Studien insgesamt sehr geringe Fall- und Attackenzahlen untersucht wurden (4,5,9,10), die Diagnosestellung sich nicht an internationale Definitionen hielt (4,5), oder in der Auswertung zwischen KS-Untergruppen nicht differenziert wurde (9). Die Ergebnisse dieser Untersuchung und das unterschiedliche Verhalten von CCK und ECK hinsichtlich Apnoen (10), zirkadianen Rhythmen (13) und der REM-Korrelation der Attacken lassen schlafpolygraphische Untersuchungen von Patienten mit einem ECK notwendig und interessant hinsichtlich einer unterschiedlichen Pathogenese von CCK und ECK erscheinen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden neun Patienten mit einem chronischen Cluster-Kopfschmerz (CCK) schlafpolygraphisch untersucht. In 12 der 17 gemessenen Nächte ereigneten sich bei acht Patienten insgesamt 25 CK-Attacken:

- fünf Attacken (20 %) in der REM-Schlafphase,
- 11 Attacken (44 %) in der Schlafphase II und
- zwei Attacken (8 %) in der Schlafphase III.
- Sieben Attacken (28 %) traten im Wachzustand und der Schlafphase I auf,
- keine Attacke in der Schlafphase IV.

Die Attacken zeigten keine Abhängigkeit von der Schlafdauer, jedoch eine Häufung zu bestimmten Uhrzeiten. Darüberhinaus fand sich kein wesentlicher Unterschied zwischen primär und sekundär chronischem CK und der ersten und zweiten Untersuchungsnacht.

Die Schlafparameter und die Schlafphasen sind insgesamt irregulär. Es besteht ein gestörtes Schlafbild mit

- reduzierter Schlaffeffizienz,
- häufigen und unregulären Stadienwechseln und Aufwachvorgängen und
- einer Verschiebung der Schlafphasenanteile vom Leicht- und REM-Schlaf hin zur Wachphase sowie zum mitteltiefen und tiefen Schlaf.

Eine CK-spezifische Schlafphasenkonstellation besteht jedoch nicht.

Die Ergebnisse sprechen gegen eine regelmäßige Koppelung von nächtlichen Kopfschmerz-Attacken mit der REM-Phase, wie sie

in Untersuchungen von Patienten mit einer Migräne, einer chronisch paroxysmalen Hemicranie oder einem CK beschrieben wurde. Der Attackenbeginn in den Stadien W bis III scheint zufallsbedingt, das Fehlen von Attacken in der Schlafphase IV eher durch die erhöhte Weckschwelle bedingt zu sein.

Die 20 %ige REM-Korrelation der Attacken ist mehr als zufällig und weist am ehesten auf eine fakultative Triggerfunktion der REM-Phasen beim CCK hin. Auch die dem CK und der REM-Phase gemeinsamen Störungen des Serotoninstoffwechsels, der Herzfrequenz und der Atemfunktion lassen einen synergistischen Effekt der REM-Phase für die CK-Entstehung vermuten. Die hier aufgezeigte 20 %ige REM-Kopplung der CCK-Attacken könnte aus der ausgeprägten Imbalanz des autonomen Systems und der Störung der Chrono-Organisation sowie der zirkadianen Hormonsekretion beim CCK-Patienten resultieren. Die Beeinträchtigung des chronobiologischen Rhythmus durch den CCK zeigt sich besonders auffällig in dem reduzierten Anteil der REM-Phasen am Gesamtschlaf.

Hinsichtlich der genannten Parameter bestehen offensichtlich Unterschiede zwischen ECK und CCK.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Bing R.:
Lehrbuch der Nervenkrankheiten.
B. Schwabe, Basel, (1945)
- 2 Gans M.:
The interrelationship of sleep and migraine.
Acta med. Orient 2: 97-104, (1943)
- 3 Gans M.:
Treating migraine by "sleep rationing".
J. Nerv. Ment. Dis. 113: 405, (1951)
- 4 Dexter J.D., Weitzman E.D.:
The relationship of nocturnal headaches to sleep stage patterns.
Neurology 20: 513-518, (1970)
- 5 Dexter J.D., Riley L.R.:
Studies in nocturnal migraine.
Headache 15: 51-62, (1975)
- 6 Hsu L.K.G., Crisp A.H., Kalucy R.S., Koval J.,
Chen C.N., Carruthers M., Zilkka K.J.:
Early morning migraine. Nocturnal plasma levels of catecholamines, tryptophan, glucose and free fatty acids and sleep encephalographs.
Lancet 26: 447-451, (1977)
- 7 Dexter J.D.:
The relationship between stage III + IV + rem sleep and arousals with migraine.
Headache 19: 364-369, (1979)
- 8 Kaye K., Godtlibsen O.B., Sjaastadt O.:
Chronic paroxysmal hemicrania IV: "rem sleep locked" nocturnal headache attacks.
Sleep 1: 91-95, (1978)
- 9 Manzoni G.C., Terzano M.G., Moretti G., Cocchi M.:
Clinical observations on 76 cluster headache cases.
Eur. Neurol. 20: 88-94, (1981)
- 10 Kudrow, L., McGinty D.J., Phillips E.R., Stevenson M.:
Sleep apnea in cluster headache.
Cephalalgia 4: 33-38, (1984)
- 11 Mathew N.T., Forest J.D.:
Sleep apnea and other sleep abnormalities in primary headache disorders.
5th Int. Migraine Symposium London, 1984. Abstract of papers presented: 50, (1984)
- 12 Manzoni G.C., Terzano M.G., Bono G., Miceli G.,
Martucci N., Nappi G.:
Cluster headache - clinical findings in 180 patients.
Cephalalgia 3: 21-30, (1983)

- 13 Ferrari E., Canepari C., Bossolo P.A., Vailati A., Martignoni E., Miceli G., Nappi G.:
Changes in biological rhythms in primary headache syndroms.
Cephalalgia Suppl. 1: 58-68, (1983)
- 14 Bono G., Miceli G., Monzoni G.C., Terzano M.G., Sandrini G., Nappi G.:
Chronotherapeutic aspects of periodic headaches.
5th Int. Migraine Symposium London, 1984. Abstract of papers presented: 62-64, (1984)
- 15 Cirignotta F., Coccagna G., Saccogegna T., Sforza E., Lamontanara G., Zucconi M., Cortelli P., Lugaresi E.:
Nocturnal headache: systemic arterial pressure and heart rate during sleep.
Cephalalgia Suppl. 1: 54-57, (1983)
- 16 Sjaastad O., Dale J.:
Evidence for a new (?) treatable headache entity.
Headache 14: 105-108, (1974)
- 17 Sjaastad O., Apfelbaum R., Caskey W., Christoffersen B.:
Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): the clinical manifestations. A review.
Upsala J. med. Sci 31, Suppl.: 27-33, (1980)
- 18 Polleri A., Nappi G., Murialdo G., Bono G., Martignoni E., Savoldi F.:
Changes in the 24-hour prolactin pattern in cluster headache.
Cephalalgia 2: 1-7, (1982)
- 19 Chazot G., Claustrat B., Brun J., Jordan D., Sassolas G., Schott B.:
A chronobiological study of melatonin, cortisol, growth hormone and prolactin secretion in cluster headache.
Cephalalgia 4: 213-220, (1984)
- 20 Russel D.:
Studies of autonomic functions in the cluster headache syndrome.
Academic dissertation, Oslo, (1985)
- 21 Kudrow L.:
Cluster headache: diagnosis and management.
Headache 19: 142-150, (1979)
- 22 Pfaffenrath V., Pöhlmann W.:
Der Cluster-Kopfschmerz: Diagnostik und Therapie.
Tempo Medical 19: 28-37, (1983)
- 23 Kudrow L.:
Cluster-Kopfschmerz, Diagnose, Pathoätiologie und Therapie.
In: Pfaffenrath V., Schrader A., Neu I.S. (eds.):
Primäre Kopfschmerzen, Pathogenese, Diagnostik und Therapie.
MMV Medizin Verlag, München: 17-32, (1984)

- 24 Ekblom K.A., Olivarius B.:
Chronic migrainous neuralgia diagnostic and therapeutic aspects.
Headache 11: 97-101, (1971)
- 25 Kudrow L.:
Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation.
Headache 21: 1-4, (1981)
- 26 Ekblom K.A.:
Optimal routes of administration of ergotamin tartrate in cluster headache patients. A pharmacokinetic study.
Cephalalgia 3: 15-20, (1983)
- 27 Ansell E., Wilkinson M.:
Oxygen inhalation and ergotamin in the treatment of cluster headache.
Cephalalgia 5, Suppl. 3: 272, (1985)
- 28 Kudrow L.:
Comparative results of prednisone, methysergide, and lithium therapy in cluster headache.
In: Greene R. (ed.): Current concepts in migraine research. Raven Press, New York: 159-163, (1978)
- 29 Diamond S. :
Treatment of intractable chronic cluster.
Cephalalgia 5, Suppl. 3: 268-269, (1985)
- 30 Henry P., Lucas J.:
Spontaneous evolution of cluster headache. Influence of treatment.
Cephalalgia 5, Suppl. 3: 264-265, (1985)
- 31 Rechtschaffen A., Kales A.:
A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects.
Neurological Information Network, Bethesda, Maryland, (1968)
- 32 Jovanovic U.J.:
Normal sleep in man.
Hippokrates, Stuttgart, (1971)
- 33 Koella W.:
Physiologie des Schlafes.
Kohlhammer, ,Stuttgart, (1973)
- 34 Schmidt R.F.:
Integrative Funktionen des Zentralnervensystems.
In: Schmidt R.F., Thews G. (eds.): Physiologie des Menschen, Springer, Berlin: 158-189, (1980)
- 35 Christian W.:
Das EEG im Schlaf.
In: Christian W. (ed.): Klinische Elektroencephalographie, Thieme, Stuttgart: 34-43, (1982)

- 36 Werner R.:
Das Schlafencephalogramm des Erwachsenen.
In: Niebeling H. G. (ed.): Einführung in die Elektroen-
cephalographie, Springer, Berlin: 139-147, (1980)
- 37 Pollack C.P., Weitzman E.D., Kripke D.F.:
Arousal threshold ranges.
Arch. Neurol. (Chic.) 17: 94, (1967)
- 38 Williams H.L.:
The problem of defining depth of sleep.
In: Kety S.S., Evarts E.V., Williams H.L. (eds.): Sleep
and Altered States of Consciousness, Williams and
Wilkins, Baltimore, (1967)
- 39 Williams R.L., Karacan I., Hirsch C.J.:
Electroencephalography (EEG) of human sleep: clinical
applications.
John Wiley and Sons, New York, (1974)
- 40 Kudrow L:
Cluster headache: mechanisms and management.
Oxford University Press, London: 21-32, (1980)
- 41 Kudrow L.:
A possible role of the carotid body in the pathogenesis
of cluster headache.
Cephalalgia 3: 241-247, (1983)
- 42 Sutherland J.M., Eadie M.J.:
Cluster headache.
Res. clin. Stud. Headache, vol. 3: 92-95, Karger,
Basel, (1972)
- 43 Symonds C.P.:
A particular variety of headache.
Brain 79: 217-232, (1956)
- 44 Othmer E., Hyden M.P., Segelbaum R.:
Encephalic cycles during sleep and wakefulness in
humans: A 24-hour pattern.
Science 164: 447-449, (1969)
- 45 Kripke D.F.:
An ultradian biologic rhythm associated with perceptual
deprivation and REM sleep.
Psychosom. Med. 34: 221-234, (1972)
- 46 Kleitman N.:
Phylogenetic, ontogenetic, and environmental determi-
nants in the evolution of sleep-wakefulness cycles.
In: Kety S.S., Evarts E.V., Williams H.L. (eds.): Sleep
and Altered States of Consciousness, Williams and
Wilkins, Baltimore, (1967)
- 47 Spierings E.L.H.:
Migräne und sympathisches Nervensystem, Übersicht-
Hypothesen.
In: Pfaffenrath V., Schrader A., Neu I.S. (eds.): Pri-
märe Kopfschmerzen, Pathogenese, Diagnostik und Thera-
pie, MMV Medizin, München: 53-66, (1984)

- 48 Salmon S., Bonciani M., Fanciullacci M., Marianelli L., Michelacci S., Sicuteri F.:
A putative 5-HT central feedback in migraine and cluster headache attacks.
In: Critchley M. (ed.): *Advances in Neurology* 33: 265-274, Raven Press, New York, (1982)
- 49 Medina J.L., Diamond S., Fareed J.:
The nature of cluster headache.
Headache 19: 309-322, (1979)
- 50 Anthony M., Lance J.W.:
Histamine and serotonin in cluster headache.
Arch. Neurol. 25: 225-231, (1971)
- 51 Waldenlind E., Ross S.B., Sääf J., Ekblom K., Wetterberg L.:
Concentration and uptake of 5-hydroxytryptamine in platelets from cluster headache and migraine patients.
Cephalalgia 5: 45-54, (1985)
- 52 Curran D.A., Hinterberger H., Lance J.W.:
Total plasma serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects.
Brain 88: 997-1010, (1965)
- 53 Sicuteri F.:
Hypothesis: Migraine, a central biochemical dysnociception.
Headache 16: 145-159, (1976)
- 54 Pfaffenrath V., Prosiegel M.:
Die Rolle der gestörten Thrombozytenfunktion in der Pathophysiologie der Migräne.
In: Soyka D. (ed.): *Migräne*, Enke, Stuttgart: 65-78, (1983)
- 55 Moskowitz M.A., Brody M., Lui-Chen L.Y.:
In vitro release of immunoreactive substance p from putative afferent nerve endings in brain pia-arachnoid.
Neuroscience 9: 809-814, (1983)
- 56 Hardebo J.E.:
The involvement of trigeminal substance p neurons in cluster headache. An hypothesis.
Headache 24: 294-304, (1984)
- 57 Sicuteri F., Raino L., Gepetti P.:
Substance p and endogenous opioids: how and where they could play a role in cluster headache.
Cephalalgia Suppl. 1: 143-145, (1983)
- 58 Moskowitz M.A.:
The neurobiology of vascular head pain.
Ann. Neurol. 16: 157-168, (1984)
- 59 Cabot J.B., Wild J.M., Cohen D.H.:
Raphe inhibition of sympathetic preganglionic neurons.
Science 203, 184-186, (1979)

- 60 Anselmi B., Baldi E., Cassacci F., Salmon S.:
Endogenous opioids in cerebrospinal fluid and blood in
idiopathic headache sufferers.
Headache 20: 294-299, (1980)
- 61 Basbaum A.J., Fields H.L.:
Endogenous pain control mechanisms: review and hypothe-
sis.
Ann. Neurol. 4: 451-462, (1978)
- 62 Sicuteri F.:
Quasi phantom eye pain and "janus effect" of sub-
stance p in cluster headache.
Cephalalgia 5, Suppl. 3: 286-287, (1985)
- 63 Jansen J. :
Substance p and the temporal circulation in humans.
Localization and effects in vitro and in situ.
Cephalalgia 5, Suppl. 3: 482-483, (1985)
- 64 Bogucki A.:
Whole blood histamine levels during cluster headache
attack.
Cephalalgia 5, Suppl. 3: 286-287, (1985)
- 65 Bogucki A., Prusinski A.:
Cluster headache: histamine skin tests in the painful
area.
Cephalalgia 5: 91-94, (1985)
- 66 Wyatt R.J., Gillin J.C.:
Biochemistry and human sleep.
In: Williams R.L. ed.): Pharmacology of sleep, John
Wiley and Sons, New York, (1976)
- 67 Jouvet M.:
Biogenic amines and states of sleep.
Science 163: 32-41, (1969)
- 68 Monnier M.:
Biochemische, pharmakologische und humorale Aspekte des
Schlaf-Wachseins.
In: Jovanovic U. J. (ed.): Der Schlaf. Neurophysiologi-
sche Aspekte, J. A. Barth, München, (1967)
- 69 Morgane P.J., Stern W.C.:
Relationship of sleep to neuroanatomical circuits,
biochemistry and behaviour.
Ann. N. Y. Acad. Sci 193: 95-111, (1972)
- 70 Jouvet, M.:
Neurophysiologische Mechanismen im Schlaf.
In: Jovanovic U. J. (ed.): Der Schlaf. Neurophysiologi-
sche Aspekte, J. A. Barth, München, (1967)
- 71 Mandell M.P., Mandell A.J., Jacobson A.:
Biochemical and neurophysiological studies of paradoxi-
cal sleep.
In: Wortis J. (ed.): Recent Advances in Biological
Psychiatry, New York, Plenum Press 7: 115-122, (1964)

- 72 Oswald I., Ashcroft G.W., Berger R.J., Eccleston D., Evans J.I., Thacore V.R.:
Some experiments in the chemistry of normal sleep.
Br. J. Psychiatry 112: 391-399, (1966)
- 73 Wyatt R.J., Fram D., Kupfer D.J., Snyder F.:
Effects of L-tryptophan (a natural sedative drug) on human sleep.
Lancet 2: 842-846, (1970)
- 74 Wyatt R.J., Zarcone V., Engelmann K., Dement W.C., Snyder F., Sjoerdsma A.:
Effects of 5-hydroxytryptophan on the sleep of normal human subjects.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 30: 505-509, (1971)
- 75 Wyatt R.J.:
The serotonin-catecholamine-dream bicycle: a clinical study.
Biol. Psychiatry 5: 33-64, (1972)
- 76 Griffiths W.J., Lester B.K., Coulter J.D., Williams H.L.:
Tryptophan and sleep in young adults.
Psychophysiology 9: 345-356, (1972)
- 77 Zarcone V., Kales A., Scharf M., Tan T.L., Simmons J.Q., Dement W.C.:
Repeated oral ingestion of 5-hydroxytryptophan.
Arch. Gen. Psychiatry 28: 843-852, (1973)
- 78 Hartmann E.L.:
The biochemistry and pharmacology of the D-state (dreaming sleep).
Exp. Med. Surg. 27: 105-120, (1969)
- 79 Zung W.W.K.:
Antidepressant drugs and sleep.
Exp. Med. Surg. 27: 124-137, (1969)
- 80 Post R.M., Gillin J.C., Wyatt R.J., Goodwin F.K.:
The effect of orally administered cocaine on sleep of depressed patients.
Psychopharmacologia 37: 59-66, (1974)
- 81 Green W.J.:
The effect of LSD on the sleep-dream cycle.
J. Nerv. Ment. Dis 140: 417-426, (1965)
- 82 Muzio J.N., Roffwarg F.G., Kaufmann E.:
Alterations in the nocturnal sleep cycle resulting from LSD.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 21: 313-324, (1966)
- 83 Torda C.:
Contribution to the serotonin theory of dreaming (LSD infusion).
N. Y. State J. Med. 68: 1135-1138, (1968)

- 84 Pack A.T., Schmidt H.S.:
Methysergide and sleep in human subjects.
Psychophysiology 9: 88, (1972)
- 85 Bloom F.E., Hoffer B.J., Nelson C.N., Sheu J.,
Siggins G.R.:
The physiology and pharmacology of serotonin mediated
synapses.
In: Barchas J., Usdin E. (eds.): Serotonin and Beha-
vior, Academic Press, New York: 249-261, (1973)
- 86 Spiegel R.:
Increased slow-wave sleep in man after several seroto-
nin-antagonists.
Sleep 1980: 5th Eur. Congr. Sleep Res., Amsterdam 1980,
Karger, Basel: 275-278, (1981)
- 87 Tissot R.:
The effects of certain drugs on the sleep cycle in man.
In: Akert K. et al.: Progress in Brain Research vol.
18, Elsevier Publishing Co., New York: 175-177, (1965)
- 88 Hartmann E.L.:
Reserpine: Its effect on the sleep-dream cycle in man.
Psychopharmacologia 9: 242-247, (1966)
- 89 Hoffman J.S., Domino E.F.:
Comparative effects of reserpine on the sleep cycle of
man and cat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 170: 190-198, (1969)
- 90 Coulter J.D., Lester B.K., Williams H.L.:
Reserpine and sleep.
Psychopharmacologia 19: 134-147, (1971)
- 91 Trulsson M.E., Jacobs B.L.:
Raphe activity in freely moving cats: correlation with
level of behavioural arousal.
Brain Res. 163: 135-150, (1979)
- 92 Kunkle E.C., Anderson W.B.:
Significance of minor eye signs in headache of the
migraine type.
Arch. Ophthal. 65: 504-508, (1961)
- 93 Riley F., Moyer N.J.:
Oculosympathetic paresis associated with cluster head-
ache.
Amer. J. Ophthalmol. 72: 763-768, (1971)
- 94 Spierings E.L.H.:
The involvement of the autonomic nervous system in
cluster headache.
Headache 7: 218-219, (1980)
- 95 Fanciullacci M., Pietrini U., Gatto G., Boccuni M.,
Sicuteri F.:
Latent disautonomic pupillary lateralization in
cluster headache: a pupillometric study.
Cephalalgia 2: 135-144, (1982)

- 96 Duvoisin R.C., Parker G.W., Kenoyer W.L.:
The cluster headache.
Arch. Intern. Med. vol. 108: 711-716, (1961)
- 97 Saunte C.:
Autonomic disorders in cluster headache, with special
reference to salivation, nasal secretion and tearing.
Cephalalgia 4: 57-64, (1984)
- 98 Sjaastad O., Saunte C., Russel D., Hestnes A.,
Marvik R.:
Cluster headache: the sweating pattern during sponta-
neous attacks.
Cephalalgia 1: 233-244, (1981)
- 99 Sjaastad O.:
Cluster headache: unilaterality as demonstrated by
ical forehead sweating.
Cephalalgia Suppl. 1: 88-90, (1983)
- 100 Saunte C.:
Cluster headache: on the mechanism behind attack re-
lated sweating.
Cephalalgia 3: 175-185, (1983)
- 101 Igaraski H., Sakai F., Tazaki Y., Kanda T.:
The role of the sympathetic nervous system in the
pathogenesis of cluster headache.
Cephalalgia 5 Suppl. 3: 362-363, (1985)
- 102 Ekblom K.:
Heart rate, blood pressure, and elektocardiographic
changes during provoked attacks of cluster headache.
Acta Neurol. Scandinav. 46: 215-224, (1970)
- 103 Cirignotta F., Sacqagna T., D'Alessandro R., Baldrati
A., De Carolis P., Coccagna G., Lugaresi E.:
Systemic arterial pressure and heart rate changes
during migraine and cluster headache: preliminary
study.
Headache 3: 35-37, (1982)
- 104 Fanciullacci M., Pietrini U., Boccuni M., Gatto G.,
Cangi F.:
Does lithium balance the neuronal bilateral asymme-
tries in cluster headache?
Cephalalgia Suppl. 1: 85-87, (1983)
- 105 Savoldi F., Bono G., Manzoni G. C., Micieli G.,
Lanfranchi M., Nappi G.:
Lithium salts in cluster headache treatment.
Cephalalgia Suppl. 1: 79-84, (1983)
- 106 Russell D., von der Lippe A.:
Cluster headache: heart rate and blood pressure chan-
ges during spontaneous attacks.
Cephalalgia 2: 61-70, (1982)

- 107 Russell D., Storstein L.:
Cluster headache: a computerized analysis of 24 h
holter ECG recordings and description of rhythm dis-
turbances.
Cephalalgia 3: 83-107, (1983)
- 108 Bruyn G.W., Bootsma B.K., Klawans H.L.:
Cluster headache and bradycardia.
Headache 3: 11-15, (1976)
- 109 Sacquegna T., Cortelli P., Amici R., Pich E. M.,
De Carolis P., Baldrati A.:
Cardiovascular changes in cluster headache.
Headache 25: 75-78, (1985)
- 110 Aserinsky E., Kleitman N.:
Two types of ocular motility occurring in sleep.
J. Appl. Physiol. 8: 1-10, (1955)
- 111 Kleitman N.:
Sleep and wakefulness.
Univ. Press., Chicago, (1963)
- 112 Baust W.:
Vegetative Innervation, Hirndurchblutung und Blutdruck
im Schlaf.
Verh. inn. Med. (71. Internisten-Kongreß 1965), J. F.
Bergmann, München: 797-807, (1965)
- 113 Snyder F., Hobson J.A., Goldfrank F.:
Blood pressure changes during human sleep.
Science 142: 1313-1314, (1963)
- 114 Guilleminault C., Tilkian A., Dement W.C.:
The sleep apnea syndromes.
Ann. Rev. Med. 27: 465-484, (1976)
- 115 Guilleminault C., Dement W.C.:
Sleep apnea syndromes.
Alan R. Liss, New York, (1978)
- 116 Sullivan C.E., Issa F.G.:
Pathophysiological mechanisms in obstructive sleep
apnea.
Sleep 3 (3/4): 235-246, (1980)
- 117 Guilleminault C.:
Sleep apnea syndromes: impact of sleep and sleep
states.
Sleep 3 (3/4): 227-234, (1980)
- 118 Weitzman E.D., Kahn E., Pollak C.P.:
Quantitative analysis of sleep and sleep apnea before
and after tracheostomy in patients with the hypersom-
nia-sleep apnea syndrome.
Sleep 3 (3/4): 407-423, (1980)
- 119 Orem J., Lydic R.:
Upper airway function during sleep and wakefulness:
experimental studies on normal and anesthetized cats.
Sleep 1: 49-68, (1978)

- 120 Bryan A.C., Muller N.L.:
Lung mechanics and gas exchange during sleep.
Sleep 3 (3/4): 401-406, (1980)
- 121 Megirian D., Sherrey J.H.:
Respiratory functions of the laryngeal muscles during sleep.
Sleep 3 (3/4): 289-298, (1980)
- 122 Duron B., Marlot D.:
Respiratory muscle electrical activity during wakefulness and sleep in normal unrestrained adult cats.
Sleep 1982: 6th Eur. Congr. Sleep Res., Zürich, 1982, Karger, Basel: 63-88, (1983)
- 123 Remmers J. E., De Groot W.J., Sauerland E.K., Anch A.M.:
Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep.
I. Appl. Physiol.: Resp. Environ. Exercise Physiol. 44: 931-938, (1978)
- 124 Phillipson E.A., Bowes G., Sullivan C.E., Wolf G. W.:
The influence of sleep fragmentation on arousal and ventilatory responses to respiratory stimuli.
Sleep 3 (3/4): 281-288, (1980)
- 125 World Federation of Neurology's Research Group on Migraine and Neurology.
J. Neurol. Sci 9: 202, (1969)
- 126 Williams R.L., Karacan J.:
Pharmacology of sleep.
J. Wiley and Sons, New York, (1976)
- 127 Mayfield D., Brown R.G.:
The clinical laboratory and electroencephalographic effects of lithium.
J. of Psychiat. Res. 4: 207-219, (1966)
- 128 Kupfer D.J., Wyatt R.J., Greenspan K., Scott J., Snyder F.:
Lithium carbonate and sleep in affective illness.
Arch. Gen. Psychiat 23: 35-40, (1970)
- 129 Mendels J., Chernik D.A.:
The effect of lithium carbonate on the sleep of depressed patients.
Int. Pharmacopsychiat. 8: 184-192, (1973)
- 130 Brebbia D.R.:
Lithium and the electroencephalogram during sleep.
Dis. nerv. Syst. 30: 541-546, (1969)
- 131 Karacan J.:
Methodology for electroencephalographic sleep evaluation of drugs.
In: Koella (ed.): Sleep: Physiology, Biochemistry, Pharmacology, Clinical Implications.
First Eur. Congr. on Sleep Res., Karger, Basel: 463-476, (1973)

- 132 Nappi G., Facchinetti F., Bono G., Petraglia F., Micieli G., Volpe A., Genazzani A.R.:
Lack of β -endorphin and β -lipotropin circadian rhythmicity in episodic cluster headache: a model for chronopathology.
In: Pfaffenrath V.(ed.): Updating in headache, Springer, Berlin: 269-275, (1985)
- 133 Waldenlind E., Ekbom K.:
Decreased nocturnal serum melatonin levels in relation to serum cortisol and prolactin during active cluster headache periods.
Cephalalgia 5, Suppl. 3: 372-373, (1985)
- 134 Micieli G.:
Lowered and phase-delayed 24-h levels of circulating testosterone in cluster headache.
Cephalalgia 5, Suppl. 3: 364-365, (1985)
- 135 Waldenlind E., Ekbom K., Friberg Y., Sääf J., Wetterberg L.:
Decreased nocturnal serum melatonin levels during active cluster headache periods.
Opuscula Medica 29: 109-112, (1984)
- 136 Hyyppä M.T., Liira I., Langvik V.A.:
Neuroendocrine aspects of neurology.
Ann. Clin. Res. 10: 133-138, (1978)
- 137 Rosadini G., Ferrillo F., Gris A., Rodriguez G., Sannita W. G., Timitilli C.:
Effects of adaption to the sleep laboratory.
Sleep 1982: 6th Eur. Congr. Sleep. Res. Zürich, 1982, Karger, Basel: 182-185, (1983)

DANKSAGUNGEN

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. V. Pfaffenrath für die Überlassung des Themas und für seinen unermüdlichen wissenschaftlichen und organisatorischen Beistand, durch den diese Arbeit möglich wurde.

Herrn Prof. Dr. med. E. Rüther aus der Psychiatrischen Klinik in der Nußbaumstraße, in dessen Labor die schlafpolygraphischen Untersuchungen durchgeführt wurden, danke ich für die großzügige Kooperation.

Ebenso danke ich Herrn R. Lund aus der Psychiatrischen Klinik in der Nußbaumstraße, der mein Ansprechpartner für Fragen aus dem Bereich der Schlafforschung war.

Ein herzlicher Dank gilt meiner Freundin Patricia für die wertvolle Hilfe bei der Erstellung der Graphiken und der Arbeit am Schreibcomputer.

LEBENS LAUF

Name	Hajak
Vorname	Göran
geb. am	23.11.58
in	München
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch
Konfession	evangelisch

Schulische Ausbildung:

Grundschule:	Volksschule an der Weissenseestr., München	1965-1966
	Volksschule an der Perlacherstr., München	1966-1969
Gymnasium:	Asam-Gymnasium, Mathem. Naturwiss. Zweig, München	1969-1971
	Erasmus-Grasser-Gymnasium, Mathem. Naturwiss. Zweig, München	1971-1979

Abiturzeugnis: 27. Juli 1979

Wehrdienst:	Ausbilder bei Sanitätslehrgängen (Gebirs-Sanitäts-Batallion 8, Murnau)	1979-1980
-------------	--	-----------

Studium:	Ludwig-Maximilians-Universität, München	1980-1986
	Physikum	23. März 1982
	1. Staatsexamen	24. März 1983
	2. Staatsexamen	22. März 1985
	3. Staatsexamen - schriftlich	23. April 1986
	- mündlich	29. April 1986
	Approbation	16. Mai 1986

1. Name	2. Birth
3. Address	4. Date
5. Title	6. Date
7. Rank	8. Position
9. Date of entry	10. Status
11. Date of exit	12. Status
13. Date of death	14. Status
15. Date of burial	16. Status
17. Date of cremation	18. Status
19. Date of interment	20. Status
21. Date of exhumation	22. Status
23. Date of reinterment	24. Status
25. Date of reburial	26. Status
27. Date of reinterment	28. Status
29. Date of reburial	30. Status
31. Date of reinterment	32. Status
33. Date of reburial	34. Status
35. Date of reinterment	36. Status
37. Date of reburial	38. Status
39. Date of reinterment	40. Status
41. Date of reburial	42. Status
43. Date of reinterment	44. Status
45. Date of reburial	46. Status
47. Date of reinterment	48. Status
49. Date of reburial	50. Status
51. Date of reinterment	52. Status
53. Date of reburial	54. Status
55. Date of reinterment	56. Status
57. Date of reburial	58. Status
59. Date of reinterment	60. Status
61. Date of reburial	62. Status
63. Date of reinterment	64. Status
65. Date of reburial	66. Status
67. Date of reinterment	68. Status
69. Date of reburial	70. Status
71. Date of reinterment	72. Status
73. Date of reburial	74. Status
75. Date of reinterment	76. Status
77. Date of reburial	78. Status
79. Date of reinterment	80. Status
81. Date of reburial	82. Status
83. Date of reinterment	84. Status
85. Date of reburial	86. Status
87. Date of reinterment	88. Status
89. Date of reburial	90. Status
91. Date of reinterment	92. Status
93. Date of reburial	94. Status
95. Date of reinterment	96. Status
97. Date of reburial	98. Status
99. Date of reinterment	100. Status

